

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

АКНЕ

Клінічна настанова, заснована на доказах

2017

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Корольова Жаннета Валентинівна	професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча дерматовенерологія», заступник голови з клінічних питань;
Калюжна Лідія Денисівна	професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», ст.н.с., к.м.н., заступник голови з методологічного супроводу;
Бекетова Галина Володимирівна	завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія»;
Болотна Людмила Анатоліївна	завідувач кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.м.н., професор;
Волкославська Валентина Миколаївна	завідувач відділу науково-аналітичної роботи в дерматології та венерології Державної установи «Інститут дерматології та венерології НАМН України», д.м.н.;
Гречанська Лариса Василівна	асистент кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.м.н.;
Губко Людмила Михайлівна	лікар дитячий дерматовенеролог консультативної поліклініки Національної спеціалізованої дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ», к.м.н.;
Денисенко Ольга Іванівна	завідувач кафедри шкірних та венеричних захворювань з курсом туберкульозу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», д.м.н.;
Кутасевич Яніна Францівна	директор Державної установи «Інститут дерматології та венерології НАМН України», д.м.н., професор;
Літус Олександр Іванович	завідувач кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор,

	головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»;
Маштакова Ірина Олексіївна	старший науковий співробітник відділу дерматології, інфекційних та паразитарних захворювань шкіри Державної установи «Інститут дерматології та венерології НАМН України», к.м.н.;
Охотнікова Олена Миколаївна	завідувач кафедри педіатрії №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
Петренко Анастасія Вадимівна	аспірант кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, лікар-дерматовенеролог;
Степаненко Віктор Іванович	завідувач кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дерматовенерологія»;
Татарчук Тетяна Феофанівна	заступник директора з наукової роботи, завідувач відділу ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гінекологія»;
Турик Ніна Василівна	заступник головного лікаря з поліклінічної роботи Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради за спеціальністю «Дерматовенерологія дитяча»;
Ященко Юрій Борисович	завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.;
Мігель Олександр Володимирович	начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;

Рубцова Євгенія Ігорівна	експерт Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

Андрашко Юрій Володимирович	завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб медичного факультету Ужгородського національного університету, д.м.н., професор;
Вдовиченко Юрій Петрович	перший проректор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор;
Федотов Валерій Павлович	завідувач кафедри дерматовенерології, косметології з циклом естетичної медицини, д.м.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2020 рік.

ШКАЛИ ДОКАЗІВ І ГРАДАЦІЇ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Сила доказів для рекомендацій (настанова Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group, 2016)

- I** - Сильні докази систематичного огляду кількох рандомізованих контрольованих випробувань.
- II** - Сильні докази принаймні з одного рандомізованого контрольованого дослідження відповідної вибірки.
- III** - Дані з належним чином проведених досліджень без рандомізації, однієї групи пре / пост, когорти, часові ряди або дослідження «випадок-контроль».
- IV** - Дані з добре проведених неекспериментальних досліджень з більш ніж одного центру або групи.
- V** - Думки авторитетних фахівців, на основі клінічних даних, описових досліджень або звітів експертної комісії.

Сила доказів та градація рекомендацій (настанови American Academy of Dermatology, 2007 та American Academy of Pediatrics, 2013)

- I.** Докази хорошої якості орієнтовані на пацієнта.
- II.** Докази обмеженої якості орієнтовані на пацієнта.
- III.** Інші докази, в тому числі клінічні настанови на основі консенсусу.

- A.** Рекомендація заснована на послідовних хорошої якості орієнтованих на пацієнта доказах.
- B.** Рекомендація заснована на неузгоджених або обмеженої якості орієнтованих на пацієнта доказах.
- C.** Рекомендація на основі консенсусу, експертної думки або тематичних досліджень.

Оцінка та рівень доказів (настанова European Dermatology Forum, 2011)

- (A) Рандомізоване, подвійне сліпе клінічне дослідження високої якості (наприклад, розрахунок кількості пацієнтів, необхідних для участі в дослідженні, діаграму включення пацієнта, аналіз усіх рандомізованих пацієнтів; відповідна вибірка).
- (B) Рандомізоване клінічне дослідження більш низької якості (наприклад, тільки одинарний сліпий метод, обмежена кількість вибірки: щонайменше 15 пацієнтів).
- (C) Порівняльне дослідження з серйозними методологічними обмеженнями (наприклад, не сліпе, дуже мала вибірка, без рандомізації).

Сила рекомендації

Для оцінювання рекомендації була використана мова «стандартизованих нормативів»:

1. Переконаливо рекомендовано.
2. Може бути рекомендовано.
3. Може бути розглянуто для рекомендації.
4. Не рекомендована.
5. Не повинна застосовуватись ні за жодних обставин.
6. Рекомендації на користь або проти застосування не можуть бути вироблені на даний час.

ЗМІСТ

Перелік скорочень

Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації клінічної настанови. Синтез даних

I. Вступ

- 1.1. Примітки щодо використання клінічної настанови
- 1.2. Мета клінічної настанови
- 1.3. Цільова аудиторія
- 1.4. Фармакоекономічні питання
- 1.5. Питання відносно розчинника для зовнішнього застосування
- 1.6. Питання щодо зони ураження
- 1.7. Клінічні особливості та варіанти акне

II. Методологія

- 2.1. Призначення експертної групи / залучення пацієнта
- 2.2. Вибір включення препаратів / втручань
- 2.3. Генерування доказів для оцінки ефективності, безпеки та уподобань пацієнта

III. Оцінка та порівняння результатів лікування

- 3.1. Класифікація акне та оцінка тяжкості
- 3.2. Класифікація та диференціальна діагностика акне у дітей
- 3.3. Оцінка тяжкості акне у дітей
- 3.4. Прогностичні чинники, що можуть впливати на вибір лікування
- 3.5. Мікробіологічні та ендокринологічні дослідження

IV. Епідеміологія і патофізіологія

- 4.1. Епідеміологія
- 4.2. Патофізіологія

V. Можливості терапії

- 5.1. Резюме терапевтичних рекомендацій
- 5.2. Алгоритм лікування акне у дітей
- 5.3. Місцева терапія
- 5.4. Антибактеріальні засоби для системного застосування
- 5.5. Зміна ролі антибіотиків при лікуванні акне
- 5.6. Гормональні лікарські засоби
- 5.7. Ізотретиноїн
- 5.8. Інші види лікування
- 5.9. Альтернативна терапія

VI. Лікування комедонного акне

- 6.1. Рекомендації щодо лікування комедонного акне
- 6.2. Аргументація
- 6.3. Висновки

VII. Лікування папульозно-пустульозного акне

- 7.1. Рекомендації щодо лікування папульозно-пустульозного акне
- 7.2. Аргументація
- 7.3. Висновки

VIII. Лікування вузлового / конглобатного акне

- 8.1. Рекомендації щодо лікування вузлового / конглобатного акне
- 8.2. Аргументація
- 8.3. Висновки

IX. Обговорення

- 9.1. Вибір ретиноїду для зовнішнього застосування
- 9.2. Вибір антибактеріального засобу для системного застосування
- 9.3. Обговорення дози ізотретиноїна

9.4. Обговорення щодо перорального ізотретиноїну з урахуванням директиви ЄМЕА

9.5. Обговорення ізотретиноїна і ризик депресії

9.6. Ризик розвитку стійкості до антибіотиків

X. Підтримуюча терапія

Список літератури

Перелік скорочень

БП	-	бензоїлу пероксид
ЄС	-	Європейський Союз
ЗУ	-	запальне ураження
ІО	-	імпульсне опромінення
НЗУ	-	незапальне ураження
НКП	-	неонатальний краніальний пустульоз
ПЗГ	-	післязапальна гіперпігментація
РД	-	рівень доказовості
СПКЯ	-	синдром полікістозу яєчників
США	-	Сполучені Штати Америки
ТУ	-	тотальне ураження
УФО	-	ультрафіолетове опромінення
ФДТ	-	фотодинамічна терапія
ЕСЛА	-	Echelle de Cotation des Lésions d'Acne, шкала підрахунку ураження акне
ЕМЕА	-	European Medicines Evaluation Agency, Європейська агенція з оцінки лікарських засобів
FDA	-	Food and Drug Administration, Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США
IGA	-	Investigator's Global Assessment, загальна оцінка дослідником
P. acnes	-	Propionibacterium acnes, пропіонова бактерія акне
UEMS	-	European Union of Medical Specialists, Європейський союз медичних фахівців

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ.

Останнім часом в світі з метою надання якісної та ефективної медичної допомоги, для створення якісних клінічних протоколів та/або медичних стандартів використовуються клінічні настанови як джерело даних з доказової медицини.

Клінічна настанова – документ, що містить систематизовані положення стосовно медичної допомоги при певній нозології чи при певному клінічному питанні. Клінічна настанова розробляється з дотриманням певної методології і має на меті максимально допомогти лікарю та пацієнту в прийнятті рішення в певних клінічних ситуаціях. В основу створення настанови покладено інформацію, що відповідає критеріям доказової медицини.

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України і являє собою синтез наступних клінічних рекомендацій:

- 1. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. European Dermatology Forum. 2011**
- 2. Diagnosis and Treatment of Acne. American Family Physician. 2004**
- 3. Diagnosis and Treatment of Acne. American Family Physician. 2012**
- 4. Evidence-Based Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acne. American Academy of Pediatrics. 2013**
- 5. Guidelines of care for acne vulgaris management. American Academy of Dermatology. 2007**
- 6. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. 2016**

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її неможна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретно клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Клінічна настанова «Акне», відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.

I. ВСТУП

1.1. Примітки щодо використання клінічної настанови

Клінічна настанова заснована на доказах визначається як «систематично напрацьовані положення, що допомагають лікарям і пацієнтам у прийнятті рішень відносно належного лікування конкретного стану».¹ Клінічна настанова ніколи не зможе охопити всі варіанти терапевтичних нюансів, що впливають на прийняття рішень. Саме тому відхилення від рекомендацій може бути виправдано специфікою ситуації.

Він не є підручником з акне, повним або комплексним довідником з усіх аспектів, важливих для лікування акне. Презентація питань безпеки, зокрема, обмежується наявною інформацією з долучених клінічних досліджень і не відображає всю доступну і необхідну інформацію для лікування хворих. Необхідні додаткові консультації щодо спеціальних джерел інформації про конкретне призначення лікування (наприклад, інформація про препарат). Крім того, всі пацієнти повинні бути проінформовані щодо конкретних ризиків, пов'язаних з тією чи іншою місцевою і/або системною терапією.

Читачі повинні ретельно ознайомитися з інформацією у цій клінічній настанові і визначити, чи усі рекомендації, зазначені нижче (наприклад, дози, побічні ефекти, протипоказання або взаємодія з іншими лікарськими засобами), є повними, коректними та сучасними. Автори не несуть жодної відповідальності за дозування або рішення щодо лікування.

1.2. Мета клінічної настанови

Поліпшення медичної допомоги пацієнтам з акне

Ідея даної клінічної настанови полягає в тому, щоб рекомендації, які базуються на систематичному аналізі літератури і структурованому процесі узгодження, поліпшили якість терапії акне в цілому. Особистий досвід та будь-який обмін ідеями щодо терапії мають бути оцінені критично і за необхідності замінені, але тільки за згодою рекомендацій дерматовенеролога. Зокрема, вибір раціональної терапії можна оптимізувати шляхом пропозиції декількох схем лікування, які можливо застосувати в даному алгоритмі, беручи до уваги клінічні прояви акне і ступінь тяжкості хвороби.

Зменшення ускладнень захворювання та рубцювання

Після докладного описання системних методів лікування для пацієнтів з важкими формами акне необхідно обов'язково заздалегідь визначити заходи, за яких пацієнти гарантовано отримають оптимальну терапію. Після своєчасного застосування необхідної терапії повинні зменшитися утворення рубців і клінічна тяжкість захворювань як наслідки акне.

Сприяння дотриманню рекомендацій

Чітке дотримання курсу терапії є гарантом успіху лікування. Таке дотримання може бути значно полегшено за рахунок всебічної інформованості, наприклад, про тривалість лікування, про появу очікуваного ефекту, послідовність процесу загоєння, максимальний очікуваний результат, а також про побічні ситуації, та імовірно покращення життя.

Зниження резистентності до антибіотиків

Місцеве та системне застосування антибіотиків повинно бути оптимізовано за рахунок використання відповідних комбінацій протягом заданого терміну, щоб зменшити розвиток резистентності до препаратів.

1.3. Цільова аудиторія

Фахівці з охорони здоров'я

Ця настанова була розроблена з метою допомоги фахівцям в галузі охорони здоров'я забезпечити оптимальну терапію пацієнтам з легким, помірним або важким перебігом акне. Основними цільовими групами є дерматологи та інші фахівці, які беруть участь в лікуванні акне,

такі як педіатри та лікарі загальної практики. Цільова група може змінюватися залежно від національних відмінностей у розподілі послуг, які надаються фахівцями або лікарями загальної практики.

Пацієнти

Рекомендації наданого стандарту стосуються пацієнтів, які страждають від акне. Це в основному підлітки, що проходять лікування в поліклініках. Залежно від наявного типу акне застосовується відповідний метод терапії. Основна увага приділяється індукції терапії для акне обличчя (див. Розділ 1.6). Другорядними цільовими групами є пацієнти з особливими формами акне, такими як професійні акне, хлоракне, Майорка-акне, акне новонароджених, інверсні вугрі (*hidradenitis suppurativa*).

1.4. Фармакоеконімічні питання

Європейські стандарти, обумовлені аспектами фармакоеконіміки, мають бути адаптовані під державні стандарти. Даний норматив не включає в себе вартість прямих витрат та відшкодування в кожній окремій європейській країні через велику різницю в цінах, через різні системи відшкодування витрат, готовність і можливість пацієнтів платити за ліки та наявність відповідних дженериків. Тому під час розробки рекомендацій як на державному, так і місцевому рівнях, повинні бути прийняті до уваги аспекти фармакоеконіміки.

Особисті фінансові можливості та ситуація із страхуванням здоров'я можуть внести зміни в пріоритетність рекомендацій щодо лікування. Проте, якщо фінансові ресурси дозволяють, то необхідно дотримуватись запропонованого пріоритету в терапевтичному алгоритмі.

1.5. Питання відносно лікарської форми для зовнішнього застосування

При виборі лікарської форми для зовнішнього нанесення необхідно брати до уваги тип шкіри та стадії захворювання. Ефективність і безпека / переносимість при зовнішньому застосуванні в багатьох випадках залежать від вибору лікарської форми.

1.6. Питання щодо зони ураження

Обличчя є переважною зоною інтересу при лікуванні акне. Дерматологічні захворювання обличчя призводять до зміни зовнішнього вигляду, викликають утворення рубців, що є важливими факторами, які впливають на якість життя та соціальну адаптацію.

Рекомендації даної інструкції стосуються в першу чергу лікування акне обличчя. Більш поширене ураження безумовно потребує раннього системного лікування, яке є ефективним та доцільним в цій ситуації.

1.7. Клінічні особливості та варіанти акне

Акне (синонім: вугрова хвороба) – це поліморфне запальне захворювання шкіри, що здебільшого проявляється на обличчі (у 99% випадків). Рідше проявляється на шиї (60%) та грудях (15%).² Себорея є частим симптомом хвороби.³

Клінічна картина включає в себе спектр ознак, починаючи від легкої форми комедонів з або без рідкісних запальних уражень (ЗУ) та закінчуючи гострою формою агресивного захворювання з глибоким запаленням, вузлами та в деяких випадках з обумовленими хворобою системними проявами.

Комедонна форма акне

Клінічно, як показує гістологічне дослідження ранніх стадій розвитку акне, ураження без запалення розвиваються зі субклінічних мікрокомедонів.² Ураження без запальних елементів може проявлятися як відкриті комедони (чорні вугрі), так і закриті (білі вугрі). У дітей комедонні елементи часто поширюються на середину обличчя, і при очевидній ранній стадії захворювання, ця картина може мати несприятливий прогноз.⁴ Закриті комедони часто бувають непомітними без видимих фолікулярних отворів.

Папуло-пустульозна форма акне

Більшість пацієнтів мають змішану форму незапальних уражень (НЗУ) і ЗУ.⁵ ЗУ виникають з мікрокомедонів або з інших незапальних елементів і можуть бути поверхневими або глибокими.⁶ Поверхневі ураження включають папули і пустули (менше 5 мм в діаметрі). При більш серйозному захворюванні вони можуть перетворитися на глибокі пустули або вузли. ЗУ свідчать про рецидив вугрової хвороби, вони можуть зберігатися протягом багатьох тижнів і призвести до загального ураження зовнішності.⁵

Вузлова/конглобатна форма акне

Маленькі вузли мають вигляд твердих, запальних висипань >5 мм в діаметрі, болючих на дотик. Середні вузли можуть бути більшими, ніж 5 мм, великі – >1 см. Вони можуть поширюватися глибоко і на великі зони, часто призводять до болючих висипань, ексудативних підшкірних свищів та руйнування тканин. Конглобатне акне є рідкісною, але важкою формою, що здебільшого зустрічається у дорослих чоловіків з кількома або без системних проявів. Висипання зазвичай з'являється на тулубі і верхніх кінцівках, нерідко поширюється на сідниці. На відміну від звичайного акне, ця форма ураження рідко поширюється на обличчя. Здебільшого вона може з'являтися від другої до третьої декади і тривати до шостої декади життя. Для конглобатного акне характерно згрупування комедонів серед запалених папул, незначне нагноювання вузлів, які зазвичай групуються та утворюють підшкірні свищі. Це часто призводить до формування великих рубців, що дуже спотворюють зовнішність.

Інші форми акне

Існує кілька тяжких і незвичайних варіантів і ускладнень акне, а також інші подібні захворювання. До них відносяться блискавичні (фульмінантні) форми акне, грам-негативний фолікуліт, блискавичне (фульмінантне) розацеа, васкуліт, механічне акне, масляне акне, хлоракне, акне у новонароджених, дітей грудного віку та підлітків, стійке акне, іноді пов'язане із генетичною або ятрогенною ендокринопатією. Дана інструкція не вдається до комплексного розгляду всіх цих варіантів.

II. Методологія

(Додаткова інформація наведена в докладі на сайті <http://www.acne-guidelines.com>.)

2.1. Призначення експертної групи / залучення пацієнта

Всі експерти були офіційно призначені Європейським форумом дерматології (EDF) або Європейською академією дерматології та венерології. Вони були відібрані відповідно до їх клінічного досвіду, наукових публікацій і/або досвіду роботи в галузі доказової медицини та розробки клінічних нормативів. Ніхто з експертів не отримав жодного фінансового стимулу, крім відшкодування витрат на проїзд.

Долучити пацієнтів було важко, оскільки не існує жодної відповідної організації. Спроби запросити пацієнтів за допомогою залучених експертів під час лікування не мали успіху. Пацієнтів було запрошено для участі у зовнішньому огляді. Їхні уподобання були важливим результатом і згідно з ними були включені спеціальні випробовування.

2.2. Вибір включення препаратів / втручань

Існує безліч варіантів лікування акне. Варіанти постійно розширюються за рахунок появи різних носіїв та лікарських форм. При виборі лікування також повинні розглядатися різні типи шкіри, етнічні групи і підтипи акне.

Для даних нормативів автори обрали і долучили найбільш відповідні методи лікування в Європі. Той факт, що певний метод лікування не має у цьому посібнику окремої теми, не ставить під сумнів його ефективність для лікування акне. Додаткові варіанти лікування можуть бути розглянуті для подальшого оновлення.

Комбінації з фіксованою дозою враховувалися до тих пір, поки вони були ліцензовані в європейській країні (наприклад, адапален + бензоїлу пероксид (БП), кліндаміцин + БП, еритроміцин + третиноїн, еритроміцин + ізотретиноїн, еритроміцин + цинк).

Варіанти лікування, що склалися з більш ніж двох лікарських форм для зовнішнього застосування, не були долучені через складнощі з дотриманням режиму пацієнтом і/або через обмеження в можливості обговорювати всі варіанти комбінацій і їх послідовність.

2.3. Генерування доказів для оцінки ефективності, безпеки та уподобань пацієнта

2.3.1. Пошук літератури та оцінювання випробувань

На початку проекту було проведено широкий пошук існуючих нормативів та систематичних оглядів. Його було проведено в пошукових базах даних Medline, Embase та Cochrane (для більш детального ознайомлення зі стратегією ознайомтесь з доповіддю на <http://www.acne-guidelines.com>). Результати систематичного пошуку місцевих і системних втручань були враховані до 10 березня 2010 року, а до 13 квітня 2010 року – лазерної та світової терапії. Результати були апробовані щодо винятків та якості тестувань з використанням типової форми для оцінювання літератури. Існуючі систематичні огляди (наприклад, Cochrane) та інші офіційні нормативи послужили додатковим доказовим базисом у даному посібнику. Через відсутність загальних підсумкових заходів та кінцевих точок, а також через недоступність окремих первинних даних неможливо було згрупувати усі тестування (деталі щодо пошукових стратегій, стандартизованих форм оцінювання та посилань на включені огляди представлені на <http://www.acne-guidelines.com>).

2.3.2. Екстраполяція даних для конкретних форм акне

Мета даного посібника – дати рекомендації щодо конкретних клінічних умов, наприклад, тяжкість перебігу акне, але не оцінювати різні препарати по одному, не беручи до уваги клінічну стадію. Проте більшість досліджень замість того, щоб докладно розглядати підтипи, просто включила пацієнтів з «acne vulgaris». Тому згідно з відповідними параметрами результатів для деяких рекомендацій були створені «непрямі докази»:

1. Відсоток «зменшення незапальних уражень» був параметром ефективності для комедонного акне.
2. Ефективність при папульозно-пустульозному акне оцінювали за «зменшенням запальних уражень», «зменшенням загальної площі висипань» та за іншими шкалами оцінювання акне.
3. Отримання об'єктивних даних для вузлового/конглобатного акне було особливо складно через малу кількість досліджень щодо цього виду ураження. Тому для рекомендацій з лікування було взято до уваги непрямі дані, отримані з досліджень важкої форми папульозно-пустульозного акне.

Докази, отримані під час клінічних досліджень, майже завжди фокусуються на акне зони обличчя. Дослідження інших зон проявів акне (наприклад, спина) розглядалися як непрямі докази, і їх рівень важливості був, відповідно, знижений.

2.3.3. Мінімальна клінічно значима відмінність в оцінці ефективності двох варіантів лікування акне

Під час клінічних випробувань дуже мало уваги приділялося питанню мінімальної клінічно значимої відмінності з точки зору пацієнта. Було б корисно знати статистично обґрунтовану ступінь зменшення уражень акне, щоб надати пацієнту дані про важливі клінічні поліпшення. Під час одного дослідження було виявлено, що емпірично доведено поліпшення не менш ніж на 10–15% для висипань обличчя вважається допустимим.³⁵⁶

Автори цього нормативу схиляються до загальної думки, що лікування має зменшити кількість уражень щонайменше на 10%, щоб продемонструвати високу ефективність. Отже, для вищої оцінки або для порівняння ефективності під час усього процесу збирання фактичних даних, різницю в ефективності (зниження ураження) на 10% було визнано доречною.

2.3.4. Якісна оцінка доказів

Для оцінювання якості доказів є багато різних систем класифікації в галузі розробки офіційних нормативів. Для цього посібника автори використовували систему оцінювання, прийнятну для Європейських нормативів псоріазу з деякими змінами, взятих з системи GRADE.^{29–31}

2.3.5. Реалізація, оцінка, корегування

Реалізація буде здійснюватися на національному рівні місцевими медичними товариствами. Матеріали, такі як онлайн-версія, короткі версії та терапевтичний алгоритм також будуть додані.

Стратегії оцінювання (наприклад, оцінка рівня інформованості, лікування рубців і зміни у пацієнта) перебувають на стадії підготовки і здебільшого здійснюватимуться на національному рівні.

Нормативи повинні постійно оновлюватися, щоб відображати кількість медичної інформації, що безперервно зростає. У разі появи нових важливих змін (наприклад, нові ліцензовані препарати, зняття ліцензування з лікарських засобів, нова важлива інформація) оновлення буде видаватися раніше. Комітет з нормативів під наглядом відділу доказової медицини (dEBM) надаватиме доступ для необхідного оновлення за допомогою голосування Delphi.

III. Оцінка та порівняння результатів лікування

3.1. Класифікація акне та оцінка тяжкості

Акне можна оцінювати з двох точок зору: об'єктивного перебігу захворювання (на підставі видимих ознак) та впливу на якість життя. Є й інші аспекти оцінки, такі як рівень екскреції шкірного сала, утворення рубців, або ж економічний вплив.

Існують труднощі щодо об'єктивного оцінювання акне. Було описано більше ніж 25 різних методів,⁷ але не існує єдиної думки щодо їх застосування. Більшість цих методів не було апробовано, тому не можна безпосередньо порівняти результати окремих досліджень. Є докладні огляди з цього питання, зроблені Barratt зі співавторами,⁸ Witkowski зі співавторами,⁹ Thiboutot зі співавторами¹⁰ та Gollnick з колегами.¹¹

Відповідне освітлення, вибір зручного положення пацієнта і попередня підготовка шкіри обличчя (ніжне гоління для чоловіків, зняття макіяжу для жінок) допомагають в більш точній оцінці. Окрім візуального огляду також можна застосувати пальпацію для точнішого визначення ураження.

3.1.1. Системи класифікації акне

3.1.1.1. Методи, що базуються на симптомах

Представлено багато методів класифікації акне, починаючи від загальних оцінок і закінчуючи підрахуванням уражень.^{7,9} Незважаючи на цілий ряд методик, що використовувались для класифікації акне в 1960-х і 1970-х роках, саме метод Leeds¹² був найпоширенішим протягом наступних двох десятиліть. Ця техніка включала в себе два методи: метод оцінки та метод підрахунку. Метод оцінки ділив пацієнтів за 10-бальною шкалою та мав сім підгруп від 0 до 2. Кожна оцінка проілюстрована фотографією, але акцентована увага на важливості пальпації ураження. Ця система була поширена до застосування ізотретиноїна, зараз акне, що має ступінь тяжкості, вищий за клас 2, зустрічається рідко. Методика включає прямий підрахунок незапальних та запальних висипань, враховуючи поверхневі папули і пустули, глибокі ЗУ та плями. Переглянута система класифікації Leeds¹³ включає в себе цифрову систему оцінки спини, грудей, а також обличчя.

Echelle de Cotation des Lésions d'Acne (ECLA) – система «Підрахунок масштабу ураження акне» продемонструвала гарну достовірність.¹⁴ Проте, оцінки ECLA не корелюють з оцінками якості життя, тому мають враховуватися обидва показники.

3.1.1.2. Методи загальної оцінки

Шкала загального оцінювання об'єднує сукупність клінічних проявів в окрему категорію тяжкості. Кожна категорія ілюструється фотографіями з відповідною числовою шкалою, чи з описовим текстом.

Класифікація – це суб'єктивне завдання, що базується на спостереженні за домінуючими ураженнями, показниками наявності або відсутності запалення, які досить важко зафіксувати, та на оцінюванні ступеня ураження. Методи загальної оцінки значно більш підходять для застосування в клінічній практиці. У клінічних дослідженнях вони повинні бути об'єднані з оцінюванням уражень у первинний комбінований кінцевий результат ефективності.¹⁶ Простий фотографічний стандарт на основі методу класифікації з використанням шкали 0-8 був успішно застосований у ряді клінічних випробувань.¹⁷

У 2005 році Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) запропонувало систему загальної оцінки дослідником (IGA), що представляє кількісну оцінку загальної тяжкості перебігу акне. Для цього розроблена порядкова шкала з п'ятьма ступенями тяжкості, клінічний перебіг яких характеризується різними морфологічними характеристиками, що, як сподівалися, мінімізувало б варіабельність між спостерігачами. Дійсно, більш докладний описовий текст призвів до ще більшої надійності порівняно з попередніми загальними оцінками.¹⁶

Дуже проста класифікація тяжкості акне була описана в доповіді за 2003 рік від Міжнародного альянсу з покращення результатів лікування акне.¹¹ Ця базова класифікація була розроблена для використання в звичайній клініці, і її мета стосувалась рекомендацій лікування загальних клінічних проявів. Для кожного різновиду акне рекомендується терапія першого вибору разом з альтернативними варіантами і підтримуюча терапія для пацієнтів жіночої статі. Представлені п'ять різновидів хвороби: легка комедонна, легка папуло-пустульозна, помірна папуло-пустульозна, помірна та тяжка вузлово/конглобатна форми. Ці п'ять різновидів супроводжуються серією з восьми фотографій, де представлені кілька варіантів обличчя при різному збільшенні, щоб уникнути подібності зображень.

Щоб надати рекомендації щодо лікування, виходячи з перебігу хвороби, група з розробки нормативів в Європейському Союзі (ЄС) оптимізувала класифікацію пацієнтів з акне. Вона використовувала досить просту клінічну класифікацію:

1. Комедонне акне
2. Легке–помірне папуло-пустульозне акне
3. Тяжке папуло-пустульозне акне, помірне вузлове акне
4. Тяжке вузлове акне, конглобатне акне

Інші вже існуючі системи дуже важко порівнювати між собою. Група спробувала порівняти існуючі системи клінічної класифікації зі стандартом. Однак у багатьох випадках системи не включають в себе відповідні категорії, і часто їх слід розглядати як приблизні, звужені, а не такі, що безпосередньо відображають клінічні характеристики (Таблиця 1).

3.1.1.3. Методи оцінки якості життя

Simpson та Cunliffe²⁵ розглянули питання про необхідність застосування психосоціального опитування включаючи якість життя для адекватного розуміння, наскільки хвороба та її перебіг впливає на пацієнта. Вплив акне на якість життя може бути оцінений за допомогою загальних симптомів самопочуття, специфічних дерматологічних характеристик або безпосереднього впливу хвороби. Для того, щоб характеристики якості життя використовувались частіше у клініках, вони мають бути простими у використанні, легко доступними, а оцінки повинні бути змістовними. Лікарі повинні бути переконані в тому, що інформація, отримана з їх допомогою, приносить користь, спрямовує їх до прийняття оптимальних рішень для пацієнтів, і вони повинні усвідомити, що використання цих заходів може допомогти обґрунтувати їх клінічні рішення. Показники якості життя можуть впливати на вибір терапії. При значному погіршенні якості життя пацієнтів може бути застосована більш агресивна терапія.

Таблиця 1

Порівняння різних шкал оцінки акне

Це спроба об'єднати різні опубліковані класифікації акне в прості чотири групи, що застосовувались в цих рекомендаціях

Публікація	Комедонне акне	Легке–помірне папуло-пустульозне акне	Тяжке папуло-пустульозне акне, помірне вузлове акне	Тяжке вузлове акне, конглобатне акне
Pillsbury 1956 ¹⁸	–	1–4	2–4	2–4
Michaelsson 1977 ¹⁹	–	0–30	20–30	від 20 до >30

Публікація	Комедонне акне	Легке–помірне папуло-пустульозне акне	Тяжке папуло-пустульозне акне, помірне вузлове акне	Тяжке вузлове акне, конглобатне акне
Cook1979 ¹⁷	0–1	2–4	6	8
Wilson 1980 ²⁰	0	2–4	6–8	8
Allen 1982 ²¹	0–2	2–6	6	8
Burke (Leeds) 1984 ⁵	0,5	0,75–2	2–3	3–8
Pochi 1991 ¹⁶	Легке	Легке/помірне	Помірне	Тяжке
O'Brien (Leeds) 1988 (реферат) ¹³	1–3	4–7	8–10	11–12, вузлово кистозне
Dreno 1999 ¹⁴	F1R1–5	F1Is1–4	F1Is4–5, F1Ip 1–4	F1Ip 4–5
Lehmann н 2002 ⁷	Легке	Легке/помірне	Тяжке	Тяжке
Gollnick 2003 ¹¹	Легке комедонне	Легке папуло-пустульозне	Помірне вузлове	Тяжке вузлове/ конглобатне
Layton 2010 ²²	–	Легке	Помірне	Тяжке
Tan 2007 ²³	–	Легке: 0–5 папул-пустул	Помірне: 6–20 папул-пустул	Тяжке: 21–50 папул-пустул, дуже тяжке: більше 50 ЗУ
FDA's IGA для acnevulgaras (2005)	1 Майже чисто: рідко НЗУ не більше як 1 папула	2 Легке: деякі НЗУ але не більше, ніж декілька папул/пустул	3 Помірне: багато НЗУ, декілька ЗУ не більше ніж 1 вузол	4 Тяжке: забагато запальних та незапальних елементів, але не більше кількох вузлових уражень

ЗУ: запальні ураження; НЗУ: незапальні ураження.

Таблиця 2

Визначення ступеню тяжкості перебігу акне*

Ступінь тяжкості акне/наявність та число елементів ураження	Легке акне (комедонне акне)	Середньотяжке акне (папуло-пустульозне акне)	Тяжке акне (вузлове акне)	Дуже тяжке акне (конглобатне акне, фульмінантне акне)
Комедони	<20	>20	>20	Багаточисленні
Папули/пустули	<10	10-20	>20	>20
Вузли (менше 1 см)	відсутні	<10	10-20	>20
Вузли/кисти/фістули	відсутні	відсутні	відсутні або <5	>5
Запалення	відсутнє	наявне	виражене	сильно виражене, глибоке
Рубці	відсутні	відсутні	наявні	наявні

*Адаптація: Pochi et al., 1991, Gollnick&Orfanos, 1993, в модифікації Plewig&Kligman, 2004 та Російського товариства дерматовенерологів, 2010.

Evidence-Based Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acne. American Academy of Pediatrics. 2013

3.2. Класифікація та диференціальна діагностика акне у дітей

Вік та клінічні прояви мають відношення до діагностики акне у дітей. Незважаючи на часткове співпадіння у віці проявів вугреподібних станів, в Таблиці 3 представлений консенсус групи експертів щодо відповідних вікових категорій. Ці діапазони є приблизними. У дівчаток вік початку першої менструації може бути кращою межею між передпідлітковим та підлітковим періодом.

Таблиця 3

Консенсус групи експертів: Акне у дітей, що розділені на категорії за віком

Тип акне	Вік початку
Новонароджений	Народження – ≤ 6 тижнів
Немовля	6 тижнів – 1 рік
Дитина молодшого шкільного віку	1 рік – < 7 років
Дитина передпідліткового віку	≥ 7 – ≤ 12 років або перша менструація у дівчат
Підліток	≥ 12 – ≤ 19 років або після першої менструації у дівчат

Загалом, акне не має ускладнень системного характеру, але в деяких випадках можуть бути прояви на шкірі основного захворювання. Вкрай важливо мати широке розуміння акне в різному віці та знати диференціальні діагнози для кожної вікової групи. В Таблиці 4 представлено диференційний діагноз акне для кожної вікової групи.¹⁻³ В основі дослідження лежать вік та фізичні ознаки.² Фізичне обстеження має зосередитися на типі та розподілу уражень акне, зрості, вазі, кривій зростання та можливих порушеннях артеріального тиску. Ознаки передчасного статевого дозрівання або вірилізації повинні спонукати до проведення обстеження та/або направлення до дитячого ендокринолога.⁴

Рекомендації консенсусу:

Вугрові висипання, починаючи з неонатального періоду до підліткового віку, можна в цілому розділити відповідно до віку та пубертатного статусу.

3.2.1. Акне новонароджених

Припускають, акне новонароджених вражає до 20% новонароджених.⁵ Основним протиріччям в цій віковій групі є питання чи дійсно пошкодження представляють собою акне або один з цілого ряду гетерогенних вугреподібних станів, що характеризуються наявністю папул, зазвичай без комедонів, наприклад неонатальний краніальний пустульоз (НКП) або короткочасний неонатальний пустульозний меланоз. Хоча у рідкісних випадках, але у деяких новонароджених можуть спостерігатися андроген-залежні комедонні та запальні акне.^{4,6} При НКП пустули зазвичай розташовуються на щоках, підборідді, повіках та на лобі, але можуть також вражати шкіру голови, шиї та верхньої частини грудей та спини.⁴ Його виникнення може бути викликано колонізацією різновидів *Malassezia*, нормальною умовно-патогенною мікрофлорою дитячої шкіри, або може являти собою запальну реакцію на надмірне розмноження дріжджів під час народження.^{4,6} НКП, як правило, має легкий ступінь тяжкості і самостійне видужання, що потребує лише заспокоєння батьків. Якщо ураження численні, колонізацію грибків може зменшити 2% кетоконазол крем.⁷ У новонароджених може також проявлятися або розвиватися короткочасний неонатальний пустульозний меланоз з пустулами на підборідді, шиї або тулубі.

Протягом 24-х годин ці пустули проривають, залишаючи гіперпігментовані плями з легким білим нальотом по краю.⁶

Рекомендації консенсусу:

Новонароджені можуть мати справжні акне, хоча більшість папулопустулярних висипів, які самостійно розрішуються, також зустрічаються на обличчях новонароджених дітей. У немовлят та дітей молодшого віку (< 7-ми років) зі значною кількістю звичайних вугрів необхідно провести оцінку на наявність ознак передчасного сексуального розвитку, вірилізації, та/або аномалій зростання, які можуть вказувати на основну системну патологію (ендокринні захворювання, пухлини, патології статевих залоз/яєчників), а також провести належне обстеження та/або направити до дитячого ендокринолога.

(Ступінь доказовості: C).

3.2.2. Акне у немовлят

Акне у немовлят може розпочатися у ~ 6-тижневому віці та тривати від 6 до 12 місяців або, в рідкісних випадках, протягом багатьох років. Вони частіше зустрічаються у хлопчиків та виражаються у вигляді комедонів, а також ЗУ, які можуть включати папули, пустули, або іноді вузли. Фізичне обстеження має включати оцінку зростання, включаючи зріст, вагу та криву зростання; зростання яєчок та розвиток молочної залози; наявність гірсутизму або лобкового волосся; кліторомегалію; та збільшення м'язової маси.⁸ Якщо розглядається питання обстеження на наявність гормональної аномалії, рекомендується направити дитину до дитячого ендокринолога та/або провести дослідження кісткового віку та серологічну оцінку фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, тестостерону та рівнів дегідроепіандростерон-сульфату. В більшості випадків за відсутності гормональних порушень жодні додаткові обстеження не потрібні. Важливо також відрізнити справжні акне у немовлят від інших подібних уражень шкіри, тому що існують деякі докази того, що акне у дітей сприяють розвитку більш важких акне у підлітків.⁹ Акне можна лікувати за допомогою місцевих протимікробних препаратів; ретиноїдів місцевої дії; нециклічних антибіотиків, наприклад еритроміцин; та, іноді, ізотретиноїн для місцевого застосування, хоча всі ці засоби не схвалено FDA до застосування в цій віковій групі.

Рекомендації консенсусу:

Більшість акне у немовлят є самообмеженими та не пов'язані з основною ендокринною патологією. Проте, у пацієнтів з додатковими фізичними ознаками гормональних порушень може бути доцільним більш широке клінічне обстеження та/або направлення до дитячого ендокринолога.

(Ступінь доказовості: C).

3.2.3. Акне у дітей молодшого віку

Акне у дітей молодшого віку виражені, головним чином, на обличчі представлені комедонами та запальними елементами.⁶ Організм дітей у віці від 1 до 7 років зазвичай не виробляє великої кількості андрогенів наднирників або гонадних андрогенів; отже, акне в цій віковій групі є рідкісним явищем. Якщо таке трапляється, слід підозрювати ендокринну патологію. Обстеження у дитячого ендокринолога є, як правило, доцільним, щоб виключити надниркові або гонадні патології/патології яєчників, включаючи наявність андрогенсекретуючих пухлин. Збільшення кісткового віку та прискорене зростання, про що свідчать відхилення від стандартних кривих зростання, відповідних віку, є важливими показниками надлишку андрогенів.

Таблиця 4

Диференціальна діагностика акне у дітей молодшого віку та підлітків

Підлітки (~12-18 років)

Акне, спричинені дією кортикостероїдів

<p>Демодекоз Грам-негативний фолікуліт Фолікулярний кератоз Малассезіоз (Pityrosporum) Папульозний саркоїдоз Періоральний дерматит Звичайний сикоз Дерматофітія обличчя</p>
<p>Препубертатний період (≥ 7 - ≤ 12 років)</p>
<p>Контактне або помадне акне (в результаті використання місцевих засобів на основі олії) Ангіофіброма або аденома сальних залоз Акне, спричинені кортикостероїдами Плоскі бородавки Фолікулярний кератоз Міліум Контагіозний моллюск Періоральний дерматит Сирінгома</p>
<p>Діти молодшого шкільного віку (1-7 років)</p>
<p>Пухлини надниркових залоз Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз Синдром Кушинга Пухлини статевих залоз Пухлини яєчників Синдром полікістозу яєчників (СПКЯ) Передчасне статеве дозрівання Справжнє передчасне статеве дозрівання</p>
<p>Будь-який вік</p>
<p>Контактне або помадне акне (в результаті використання місцевих засобів на основі олії) Двосторонній комедоновий невус Хлоровані ароматичні вуглеводи (хлоракне) Кортикостероїди (місцеві, інгаляційні та пероральні) Демодекоз Ангіофіброма обличчя (туберозний склероз) Плоскі бородавки Інфекції (бактеріальні, вірусні та грибкові) Фолікулярний кератоз</p>
<p>Викликані дією лікарських засобів (анаболічні стероїди, дактиноміцин, золото, ізоніазид, літій, фенітоїн та прогестини)</p>
<p>Міліум Пітниця Контагіозний моллюск Периофіціальний дерматит Розацеа</p>

За матеріалами Tom та Friedlander² та Krakowski та Eichenfield³.

Диференціальна діагностика акне*

<i>Діагностика</i>	<i>Відмінні особливості</i>
Бактеріальний фолікуліт	Раптове висипання; поширюється шляхом чесання або гоління; перемінне поширення
Акне, обумовлене дією лікарського засобу	Застосування андрогенів, адренокортикотропного гормону, бромідів, кортикостероїдів, пероральних контрацептивів, йодидів, ізоніазиду, літію, фенітоїну
Гідраденіт гнійний	Подвійні комедони; починається, як болючий нарив; підшкірні вугрі
Пітниця	“Пітниця”, що з’являється після навантаження або під впливом тепла; нефолікулярні папули, пустули та везикули
Періоральний дерматит	Папули та пустули поширені лише на підборідді та носогубних складках; чиста зона навколо червоної кайми губ
Псевдофолікуліт або вросле волосся	Уражує людей із кучерявим волоссям, які регулярно та ретельно голяться
Розацеа	Еритема та телеангієктазії; відсутність комедонів
Себорейний дерматит	Жирні лусочки та жовто-червоні плями утворюють макули або папули

*Acne vulgaris (common acne) and cystic acne. In: Wolff K, Fitzpatrick TB, Johnson RA, eds. *Fitzpatrick’s Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009:2-6.

Evidence-Based Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acne. American Academy of Pediatrics. 2013

На додаток до терапій для лікування андроген-секретуючих пухлин або вродженої гіперплазії надниркових залоз, лікування акне у дітей молодшого шкільного віку аналогічно лікуванню підліткових акне за винятком того, що пероральні тетрацикліни, як правило, не використовуються для дітей до 8 років через ризик порушення розвитку кісток та зубної емалі. Гормональну терапію можна використовувати, якщо підтверджено ендокринну патологію.⁴

Рекомендація консенсусу:

Акне дітей молодшого шкільного віку не є дуже поширеними та мають бути підтверджені в ході ендокринологічного обстеження у випадках гіперандрогенії.

(Ступінь доказовості: C).

3.2.4. Акне у дітей препубертатного віку

Звичайні вугрі часто зустрічаються у препубертатному віці, в результаті нормального статевого дозрівання та дозрівання ячок/ячників. Акне може бути першою ознакою пубертатного дозрівання.⁴ Насправді, з тенденцією до раннього початку статевого дозрівання та менархе, спостерігається зменшення віку, в якому вперше з’являється акне. Препубертатні акне характеризуються переважанням комедонів на лобі та центральній частині обличчя (так звана «Т-зона») з відносно невеликою кількістю ЗУ.⁶ Ранні прояви можуть включати комедони в вушній раковині.

Вивчення анамнезу та фізичне обстеження є найбільш важливими компонентами оцінки в цій віковій групі. Додаткові обстеження зазвичай не потрібні, якщо немає ознак надлишкової кількості андрогенів.³ Слід враховувати СПКЯ або інші ендокринні патології, якщо акне є надзвичайно тяжкими, супроводжуються ознаками надлишку андрогенів, або не відповідають на

лікування.¹⁰ Ультразвукове дослідження органів малого тазу не вважається доцільним для діагностики СПКЯ, тому що є неспецифічним.

Лікування неускладненого препубертатного акне порівнюється з лікуванням акне в старших вікових групах, як описано нижче. Важливо в цій віковій групі виявити рівень стурбованості пацієнта щодо його або її акне, які не завжди можуть співпадати з рівнем стурбованості батьків.

Рекомендація консенсусу:

Передпідліткові акне (7-12 років) є поширеними та передують іншим ознакам статевого дозрівання. Вивчення анамнезу та фізичне обстеження зазвичай не потрібні, якщо тільки немає ознак надлишкового вироблення андрогенів, СПКЯ або іншої системної патології. (Ступінь доказовості: В).

3.3. Оцінка тяжкості акне у дітей

В цілому, лікування акне у дітей аналогічне лікуванню акне у підлітків більш старшого віку та дорослих, і засноване на патофізіології акне. Патогенез акне включає взаємодію 4-х чинників: гіперплазію сальних залоз під впливом підвищених рівнів андрогенів, зміни у зростанні та диференціюванні фолікулів, колонізації фолікула пропіоновою бактерією акне, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) та подальшу імунну відповідь та запалення.¹¹

Корисна клінічна класифікація акне заснована на переважаючій морфології: комедонні з відкритими та закритими комедонами («білі цятки» та «чорні цятки»); запальні з еритематозними папулами, вузлами або кистоподібними ураженнями; або змішані, де присутні обидва типи елементів. Мікрокомедон є неклінічним попередником комедонних та ЗУ. Це результат гіперпродукції сальних залоз та порушення фолікулярної кератинізації. Зменшення існуючих мікрокомедонів та запобігання утворенню нових є основним в лікуванні всіх уражень акне.¹⁶

Комедони утворюються в результаті збільшення клітинного поділу та когезії клітин, що вистилають фолікулярний просвіт. Коли ці клітини накопичуються з надлишком, змішуються зі шкірним салом та частково затуляють фолікулярний отвір, вони утворюють закритий комедон (білі цятки). Якщо фолікулярний отвір є більшим, утворення кератину є більш помітним та може потемніти і сформувати відкритий комедон (чорні цятки). Фолікулярна колонізація з *P. acnes* призводить до запалення через продукцію медіаторів запалення та формування запальних папул та пустул. Вузлові акне характеризуються переважанням великих запальних вузлів або псевдокист та часто супроводжуються рубцюванням або наявністю свищевих ходів при зливанні сусідніх вузлів.

З клінічної точки зору тяжкість акне може класифікуватися як легка, помірна або тяжка на основі кількості і типу уражень та площі ураженої шкіри. Незважаючи на те, що існує безліч систем класифікації, за допомогою яких можна визначити тяжкість акне, не існує узгодженого стандарту, а інтерпретація носить суб'єктивний характер. Більшість систем класифікації є найбільш корисними для дослідницьких цілей. Для клінічних цілей основним фактором є простота. Як правило, оцінка пацієнтів не дуже корелює з оцінкою лікарів або опублікованими шкалами для оцінки тяжкості.¹³ Експертна група зазначила, що шкали оцінки тяжкості часто перебільшують кількість ЗУ. Наприклад, у деяких дослідницьких установах, у пацієнта могли б діагностувати акне легкого ступеня тяжкості, оскільки він або вона має лише кілька ЗУ в присутності сотень закритих комедонів. У таких випадках пацієнт (та лікар), більш ймовірно, вважають його або її акне дуже серйозними. Визначення ступеня тяжкості може змінюватись ступенем ураженості та також рубцюванням.

Хоча деякі акне можуть виліковуватись без залишкових змін, запальні акне можуть призвести до утворення значної кількості рубців. Для більш темної шкіри післязапальна гіперпігментація (ПЗГ) є поширеним явищем. Також може спостерігатися залишкова еритема. Ці зміни найчастіше є зворотними, але може знадобитися багато місяців для повного одужання. Беручи до уваги ці факти як вторинні, зміни мають важливе значення під час визначення ефективності лікування, оскільки пацієнти можуть не визнавати покращення стану або вважати, що вони мають рубці. Ефективне та своєчасне лікування має важливе значення для запобігання

рубцювання, а також післязапальних змін, та обмеження довгострокових фізичних і психологічних наслідків акне.

Було неодноразово показано, що акне можуть мати істотний негативний вплив на якість життя, і що рівень страждання може не корелювати безпосередньо з тяжкістю акне.^{14, 15} В 1 дослідженні оцінювання з використанням декількох шкал оцінки якості життя виявили недоліки у пацієнтів з акне, які не корелюють з клінічними оцінками тяжкості.¹⁶ Зареєстровані соціальні, психологічні та емоційні симптоми були настільки ж серйозними, як і симптоми, зареєстровані в осіб з хронічними захворюваннями, такими як хронічна астма, епілепсія, діабет та болі в спині або артрит. Підлітки, зокрема, можуть бути невпевненими у своїй зовнішності та уразливими до думки однолітків. Оскільки ступень зниження соціальної діяльності та якості їх життя не корелює з тяжкістю захворювання, навіть акне легкого ступеня тяжкості можуть бути більш тривожними для молодих пацієнтів, ніж вони готові сприймати.¹⁷

Рекомендація консенсусу:

Акне можуть бути кваліфіковані як переважно комедонні, запальні та/або змішані. Слід оцінювати наявність або відсутність рубців, ПЗГ або еритеми. Ступінь тяжкості може бути широко класифікована як легка, помірна або тяжка.

(Ступінь доказовості: А)

European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. European Dermatology Forum. 2011

3.4. Прогностичні чинники, що можуть впливати на вибір лікування

3.4.1. Прогностичні чинники тяжкості захворювання

При оцінюванні та лікуванні акне слід урахувувати ряд прогностичних факторів для більш важкої форми захворювання. Детальніше з ними можна ознайомитися у статтях, опублікованих Holland та Jeremy, 2005,²⁶ а також Dreno зі співавторами, 2008.²⁷ Вони включають сімейний анамнез, перебіг запалення, хронічні захворювання, або хворобу з відтермінованою маніфестацією, гіперсеборею, андрогенні тригери, акне на тулубі і /або психологічні ускладнення. Акне в дітей також може впливати на прояв висипу у період статевого дозрівання, на ранню появу комедонів на серединній частині обличчя, ранню, або більш серйозну форму себореї, а також на більш ранні прояви, які пов'язані з менархе. Усі ці фактори повинні насторожити лікаря щодо ймовірності появи більш важкої форми акне.

3.4.2. Вплив на оцінку рубцювання / можливості рубцювання при лікуванні акне

Рубцювання часто є наслідком глибоких ЗУ, але також може виникати в результаті більш поверхневих ЗУ у пацієнтів, схильних до появи рубців. Рубці від акне спостерігаються у понад 90% пацієнтів, що відвідують дерматологічну клініку.²⁸ Рубці можуть свідчити про підвищений рівень колагену (гіпертрофічні і келоїдні рубці), або ж можуть бути пов'язані з його втратою. Наявність рубців свідчить про необхідність застосування агресивного втручання та початку терапії при самих ранніх проявах захворювання.

Guidelines of care for acne vulgaris management. American Academy of Dermatology. 2007

3.5. Мікробіологічні та ендокринологічні дослідження

3.5.1. Мікробіологічні дослідження

Рекомендації

- Регулярні мікробіологічні дослідження є непотрібними для оцінки та лікування пацієнтів з акне.
- Мікробіологічні дослідження можуть бути корисними для тих, хто має вугреподібні пошкодження, що викликають підозру на грам-негативний фолікуліт.

Рекомендація	Ступінь переконливості рекомендацій	Рівень доказовості	Джерело літератури
Мікробіологічні дослідження	В	II	16-19

Обговорення

Переважаючою бактерією, що бере участь у клінічному перебігу акне, є пропійонбактерія акне (*P. acnes*), грам-позитивна анаеробна бактерія, яка зазвичай населяє шкіру та бере участь у фазі запалення вугрів.

Грам-негативний фолікуліт характеризується пустулами (гнійниками) та/або вузлами, що зазвичай розташовуються в періоральній ділянці або в ділянці носу. Грам-негативний фолікуліт зумовлюється різними бактеріями та не відповідає на лікування звичайною антибактеріальною терапією. Бактеріальні культури, в тому числі антибактеріальна чутливість, як правило, мають значення під час постановки діагнозу та при визначенні терапії.¹⁶⁻¹⁹

3.5.2. Ендокринологічні дослідження

Рекомендація

- Регулярне ендокринологічне оцінювання (наприклад, для визначення надлишку андрогенів) для більшості пацієнтів з акне не показано. Лабораторне дослідження показано для пацієнтів, які мають акне та додаткові ознаки надлишку андрогенів. У маленьких дітей це може проявлятися через запах тіла, наявність волосся в пахвах або на лобку та кліторомегалію. Дорослі жінки із симптомами гіперандрогенії важко піддаються лікуванню або мають пізній початок акне, нечасті менструації, гірсутизм, облісіння за чоловічим або жіночим типом, безпліддя, акантозис нігріканс та ожиріння тулуба.

Рекомендація	Ступінь переконливості рекомендацій	Рівень доказовості	Джерело літератури
Ендокринні дослідження	А	I	20, 22

Обговорення

Незважаючи на те, що андрогени відіграють важливу роль у патогенезі акне, більшість пацієнтів мають нормальний рівень гормонів. Наразі в рецензованій літературі існує мало доказів того, що процедура ендокринологічного дослідження має клінічне значення для оцінювання пацієнтів з акне. Однак для пацієнтів, у яких анамнез або фізичне обстеження передбачає гіперандрогенію, такі дослідження можуть бути корисними. У дітей у препубертатному періоді ознаки включають акне, ранню появу запаху тіла, появу волосся в пахвах або на лобку, прискорене зростання, пришвидшений вік кісток та дозрівання геніталій. Після статевого дозрівання загальними ознаками та симптомами вірилізації є нечасті менструації, гірсутизм, облісіння за чоловічим або жіночим типом, безпліддя, полікістоз яєчників, кліторомегалія, акантозис нігріканс та ожиріння тулуба.²⁰⁻²⁴ У дітей препубертатного віку знімок руки для визначення кісткового віку є практичнішим методом, ніж конкретне гормональне дослідження. Підвищення обізнаності щодо клінічних ознак надлишку андрогенів допоможе ідентифікувати тих пацієнтів, яким буде корисним подальше оцінювання та лікування в ендокринолога або гінеколога-ендокринолога. На думку експертів, такі лабораторні дослідження можуть бути корисними для визначення: вільного тестостерону, дегідроепіандростерону сульфату, лютеїнізуючого гормону та фолікул-стимулюючого гормону.

IV. Епідеміологія і патофізіологія

4.1. Епідеміологія

Акне посідає провідне місце за поширенням серед захворювань шкіри. За оцінками епідеміологічних досліджень, проведених в індустріально розвинутих західних країнах, поширеність акне у підлітків становить від 50% до 95%, залежно від методу підрахунку уражень. Якщо легкі прояви були виключені і розглядалися лише помірні або важкі висипання, частота становила 20-35%.³²⁻³⁵ Акне – це хвороба, що найчастіше зустрічається серед осіб підліткового віку. Вона з'являється у дітей після початку продукції андрогенів наднирковими і статевими залозами, і зазвичай стихає після закінчення росту. Проте вона може продовжувати проявлятися серед значної частини дорослих людей, особливо у жінок.³⁶ Навіть після одужання такі негативні прояви, як шрами та пігментні плями, є частими постійними наслідками.¹⁰ Були розпізнані деякі генетичні фактори; високий збіг прояву хвороби спостерігається серед ідентичних близнюків,³⁷ а також зазначається тенденція важкої форми акне у пацієнтів з позитивною сімейною історією акне.³⁸ До цих пір мало що відомо про конкретні спадкові механізми. Цілком ймовірно, що кілька генів відповідають за схильність до акне. До них відносяться гени цитохрому P450-1A1 і стероїд-21-гідроксилази.³⁹ Расові та етнічні чинники також можуть внести свій вклад у відмінності в поширеності, тяжкості клінічних проявів та в наслідках акне.^{40,41} Екологічні чинники також можуть впливати на поширеність акне; населення, що веде природний стиль життя, не має схильностей до прояву акне.⁴² Зокрема, останнім часом багато уваги приділяється дієті: епідеміологічні⁴³ та наукові⁴⁴ дослідження свідчать, що спосіб харчування жителів західного регіону впливає на прояви акне.

Diagnosis and Treatment of Acne. American Family Physician. 2004

Акне можуть виникати або посилюватися в результаті дії зовнішніх чинників, зокрема механічної обструкції (наприклад, шолом, комір сорочки), професійних шкідливих умов або ліків. Звичайні ліки, які можуть зумовлювати виникнення або впливати на стан акне, зазначені в Таблиці 6. Косметичні та пом'якшувальні засоби можуть закупорювати фолікули та викликати вугровий висип. Місцеві кортикостероїди можуть спричинити розвиток періорального дерматиту, локалізованого еритематозно-папульозного або пустульозного висипу.

Таблиця 6

Лікарські засоби, що сприяють виникненню та погіршенню стану акне

Більш поширені	Менш поширені
Анаболічні стероїди (наприклад, даназол [Данокрін], тестостерон)	Азатиоприн (Імуран)
Броміди	Циклоспорин (Сандімун, Неорал)
Кортикостероїди (наприклад, преднізолон [Дельтазон])	Дісульфірам (Антабьос)
Кортикотропін (НР Ачтар)	Фенобарбітал
Ізоніазид (Нідразид)	Хінідин
Літій	Тетрациклін
Фенітоїн (Ділантін)	Вітаміни B ₁ , B ₆ , B ₁₂ та D ₂

За матеріалами Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. В: Bologna JL, Jorizzo JJ, Rapini RP, eds. Dermatology. New York: Mosby, 2003:533-4.

4.2. Патолофізіологія

Акне – це андрогензалежні розлади волосяних фолікулів (або сально-волосяних утворень). Існують чотири основні патогенетичні фактори, чия взаємодія сприяє прояву акне: (1) вироблення шкірного сала сальною залозою, (2) зміни в процесі кератинізації, (3) колонізація фолікулів *P. acnes* та (4) вивільнення медіаторів запалення.

Пацієнти з себореею та акне мають значно більшу кількість секреторних часточок у залозі порівняно з неінфікованими особами (так звані генетично схильні «Схильність»). Запальні реакції призводять до гіперпроліферації кератиноцитів. Зворотна регуляція інтерлейкіном-1 α сприяє розвитку комедонів, незалежних від колонізації *P. acnes*. Також були повідомлення про відносний дефіцит лінолевої кислоти.

Регуляція продукції шкірного сала відбувається за участю рецепторів, на які впливає активатор проліферації пероксисом, спільно з ретиноєвими X-рецепторами, контролюючи зростання та диференціювання епідермісу, а також обмін ліпідів. Білки, що зв'язують стерол-регулюючі елементи, є ланкою зростання рівня сальних ліпідів, що індукується інсуліноподібним фактором росту-1. Рецептори субстанції P, нейропептиди, гормон, що стимулює α -меланоцити, інсуліноподібний фактор росту (IGF)-1R та кортикотропін-релізінг-гормон (CRH)-R1, а окрім них – екзопептидази, такі як дипептидилпептидаза IV та амінопептидаза N, також беруть участь у регуляції активності себоцитів. Сальні залози також можуть реагувати на зміни андрогенів та інших гормонів як ендокринний орган. Окислений сквален як потужний хемоаттрактант може стимулювати поведінку гіперпроліферативних кератиноцитів і ліпоперекисів, продукцію лейкотрієну B4. При акне продукуються хемотактильні фактори і стимулюється синтез фактора некрозу пухлин і інтерлейкіну-1 β . Індукція цитокіну за участю *P. acnes* відбувається після активації Толл-подібного рецептора 2, що опосередкована ядерним фактором-кВ та фактором транскрипції активатора білка 1. Активація білка індукує гени матриксних металопротеїназ, секрети яких погіршують та змінюють структуру шкіри.

Розуміння розвитку акне на молекулярному рівні передбачає, що акне є захворюванням, яке включає в себе як вроджені, так і адаптивні імунні реакції та явища запалення.

V. Можливості терапії

5.1. Резюме терапевтичних рекомендацій

Рекомендації базуються на наявних фактичних доказах і узгоджених висновках експертів. Наявні дані та голосування експертів надали змогу класифікувати силу рекомендації (Таблиця 7).

Таблиця 7

Стислий виклад терапевтичних рекомендацій^{*,†}

Сила рекомендацій	Комедонне	Легке-середнє акне папульозно-пустульозне акне	Важке папульозно-пустульозне/ середнє вузлове акне	Важке вузлове/ конглобатне акне [§]
Висока ступінь рекомендації	–	Адапален+БП (ф.к.) або БП + кліндаміцин (ф.к.)	Ізотретиноїн*	Ізотретиноїн*
Середня ступінь рекомендації	Місцево ретиноїд [‡]	Азелаїнова кислота або БП або місцево ретиноїд [‡]	Системний антибіотик [¶] + адапален ^{¶¶} або системний	Системний антибіотик [¶] + азелаїнова кислота

Сила рекомендацій	Комедонне	Легке-середнє акне папульозно-пустульозне акне	Важке папульозно-пустульозне/ середнє вузлове акне	Важке вузлове/ конглобатне акне [§]
		або системний антибіотик [†] + адапален [¶]	антибіотик [¶] + азелаїнова кислота ^{††} або системний антибіотик + адапален + БП (ф.к.)	
Низька ступінь рекомендації	Азелаїнова кислота або БП	Синє світло або цинк перорально або місцево еритроміцин + ізотретиноїн (ф.к.) або місцево еритроміцин + третиноїн (ф.к.) або системний антибіотик ^{†,¶} + БП ^{††} або системний антибіотик ^{†,¶} + азелаїнова кислота ^{¶¶} або системний антибіотик ^{†,¶} + адапален + БП (ф.к.) ^{§§}	Системний антибіотик [¶] + БП ^{††}	Системний антибіотик [¶] + БП ^{††} або системний антибіотик [¶] + адапален ^{§§,¶¶} або системний антибіотик + адапален [¶] + БП (ф.к.) ^{§§}
Альтернативи для пацієнток	–	–	Гормональні антиандрогени + препарати для шкірного застосування або гормональні антиандрогени + системний антибіотик ^{**}	Гормональні антиандрогени + системний антибіотик ^{**}

*Дозволено застосувати обмеження, які можуть вимагати використання як першої лінії терапії рекомендації з меншою силою (наприклад, фінансові ресурси / обмеження у відшкодуванні витрат, законодавчі обмеження, доступність, ліцензування препаратів).

[†]У випадку більш поширеного захворювання / середньої тяжкості може бути рекомендована системна терапія.

[‡]Адапален є більш рекомендованим препаратом, ніж третиноїн/ізотретиноїн (див. Розділ 9.1).

[§]Може розглядатися системне лікування кортикостероїдами.

[¶]Доксициклін та лімециклін (див. Розділ 9.2).

^{**}Низька ступінь рекомендації.

^{††}Непрямі дані дослідження, до яких входить хлоргексидин, рекомендації, що додатково базуються на експертному висновку.

‡‡Непрямі дані відносно вузлового та конглобатного акне і думка експертів.



§§Непрямі дані відносно важкого папульозно-пустульозного акне.

¶¶Тільки дослідження, засновані на комбінації антибіотик для системного застосування + адапален, ізотретиноїн та третиноїн, можуть бути розглянуті для комбінованої терапії, базуються на думці експертів.


ф.к.: фіксована комбінація.

Evidence-Based Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acne. American Academy of Pediatrics. 2013


5.2. Алгоритм лікування акне у дітей

Рекомендації щодо лікування акне легкого ступеня тяжкості у дітей		
Акне легкого ступеня тяжкості = комедонні або запальні/змішані ураження	Рекомендації щодо лікування акне легкого ступеня тяжкості у дітей	
Комедонне акне легкого ступеня тяжкості (центральна частина обличчя, що є поширеною у передпідлітків та підлітків раннього періоду) 	Початкове лікування	Невідповідна відповідь**
	↓	↓
	Бензоїлу пероксид (БП) або Ретиноїди для місцевого застосування або	Додають БП або ретиноїди, якщо досі не призначено або Змінюють концентрацію, тип та лікарську форму ретиноїдів для зовнішнього застосування або Змінюють комбіновану терапію місцевими засобами
Більш поширені комедонні акне (ураження шкіри на лобі є більш поширеним серед передпідлітків та ранніх підлітків; часто без або за наявності кількох розсіяних запальних уражень на обличчі) 	<u>Комбінована терапія для зовнішнього застосування*</u> БП + антибактеріальні засоби або Ретиноїди + БП або Ретиноїди + антибактеріальні засоби + БП	
	Дапсон для місцевого застосування може розглядатися в якості монотерапії або замість антибактеріальних засобів для зовнішнього застосування *доступні фіксовані комбінації для зовнішнього застосування **оцінити дотримання лікування	
Запальні акне легкого ступеня тяжкості (розсіяні запальні папули/пустули на обличчі + декілька комедонів)	Додаткові варіанти лікування	
	<ul style="list-style-type: none"> • Попередня терапія/анамнез • Витрати • Вибір наповнювача для лікарської форми • Простота використання 	<ul style="list-style-type: none"> • Очікування від лікування/побічні ефекти • Психосоціальний вплив • Активне рубцювання • Складність режиму

		
---	--	--

Рекомендації щодо лікування акне помірного ступеня тяжкості у дітей		
Акне помірного ступеня тяжкості = комедонні або запальні/змішані ураження	Рекомендації щодо лікування акне помірного ступеня тяжкості у дітей	
Виражена кількість запальних уражень	Початкове лікування	Невідповідна відповідь**
	↓	↓
	<u>Комбінована терапія для місцевого застосування*</u> Ретиноїди + БП або Ретиноїди + (БП + антибактеріальні засоби) або (Ретиноїди + антибактеріальні засоби) + БП	Змінюють концентрацію, тип та лікарську форму ретиноїдів для місцевого застосування або Змінюють комбіновану терапію місцевими засобами
	або	та/або
Наявність кількох комедонів	Антибактеріальні засоби для перорального застосування + Ретиноїди для місцевого застосування + БП або Ретиноїди для місцевого застосування + антибактеріальні засоби + БП	Додають або змінюють антибактеріальні засоби для перорального застосування ЖІНКИ: Розглянути можливість застосування гормональної терапії†
	Дапсон для місцевого застосування може розглядатися в якості монотерапії або замість антибактеріальних засобів для місцевого застосування *доступні фіксовані комбінації для місцевого застосування **оцінити дотримання лікування	або Розглянути можливість застосування ізотретиноїну для перорального застосування†
		† Видати направлення до дерматолога
	Додаткові варіанти лікування	
	<ul style="list-style-type: none"> • Попередня терапія/анамнез • Витрати • Вибір наповнювача для лікарської форми • Простота використання 	<ul style="list-style-type: none"> • Очікування від лікування/побічні ефекти • Психосоціальний вплив • Активне рубцювання

		<ul style="list-style-type: none"> Складність режиму
--	--	---

Рекомендації щодо лікування акне тяжкого ступеня тяжкості у дітей		
Акне тяжкого ступеня тяжкості = запальні та/або змішані або вузлові ураження	Рекомендації щодо лікування акне помірного ступеня тяжкості у дітей	
Поширені запальні ураження	Початкове лікування†	Невідповідна відповідь**†
	↓	↓
	<p><u>Комбінована терапія*</u></p> <p>Антибактеріальні засоби для перорального застосування + антибактеріальні засоби для перорального застосування + БП +/- антибактеріальні засоби для місцевого застосування</p>	<p>Розглядають можливість зміни антибактеріальних засобів для перорального застосування ТА Застосування ізотретиноїну</p> <p>ЖІНКИ: Розглянути можливість застосування гормональної терапії†</p>
Наявність дифузного рубцювання	Дапсон для місцевого застосування може розглядатися в якості монотерапії або замість антибактеріальних засобів для місцевого застосування *доступні фіксовані комбінації для місцевого застосування **оцінити дотримання лікування	† Видати направлення до дерматолога
	Додаткові варіанти лікування	
	<ul style="list-style-type: none"> Попередня терапія/анамнез Витрати Вибір наповнювача для лікарської форми Простота використання 	<ul style="list-style-type: none"> Очікування від лікування/побічні ефекти Психосоціальний вплив Активне рубцювання Складність режиму

Guidelines of care for acne vulgaris management. American Academy of Dermatology. 2007

5.3. Місцева терапія Рекомендації

- Місцева терапія є стандартом лікування акне.

- Ретиноїди для місцевого застосування відіграють важливу роль у лікуванні акне.
- Бензоїлу пероксид (БП) та його комбінації з еритроміцином або кліндаміцином є ефективними методами лікування акне.
- Місцеві антибактеріальні засоби (наприклад, еритроміцин та кліндаміцин) є ефективними методами лікування акне. Проте використання тільки цих агентів може бути пов'язане з розвитком резистентності бактерій.
- Саліцилова кислота має помірну ефективність у лікуванні акне.
- Ефективність азелаїнової кислоти було доведено в клінічних дослідженнях, але її клінічне застосування, за оцінками експертів, порівняно з іншими агентами має обмежену ефективність.
- Дані рецензованої літератури щодо ефективності сірки, резорцину, сульфацидаміду натрію, хлориду алюмінію та цинку обмежені.
- Може бути корисним використання декількох місцевих засобів, які впливають на різні аспекти патогенезу акне. Проте, на думку робочої групи, такі засоби не можуть застосовуватися одночасно, якщо їх сумісність не відома.

Рекомендація	Ступінь переконливості рекомендацій	Рівень доказовості	Джерело літератури
Ретиноїди	A	I	25, 28, 38, 41
БП	A	I	42, 48, 50, 51
Антибактеріальні засоби	A	I	52-58, 62, 65
Інші засоби	A	I	70, 72, 73, 75, 79

Обговорення

Ретиноїди для місцевого застосування

Ефективність місцевих ретиноїдів у лікуванні акне добре підтверджено.²⁵⁻⁴¹ Ці засоби діють для зменшення обструкції всередині фолікула, а отже, корисні в лікуванні як комедонних, так і запальних акне. Проте немає єдиної думки з приводу відносної ефективності наявних наразі місцевих ретиноїдів (третиноїн, адапален, тазаротен та ізотретиноїн). Концентрація та/або наповнювач лікарської форми будь-якого конкретного ретиноїду може вплинути на його переносимість.^{33,35} Ізотретиноїн для місцевого застосування нині в Сполучених Штатах Америки (США) не доступний.

Бензоїлу пероксид

Бензоїлу пероксид – це бактерицидний засіб, який довів свою ефективність у лікуванні акне. Він доступний у різних концентраціях та лікарських формах; однак немає достатніх доказів для оцінки та порівняння ефективності різних форм. Він має можливість запобігати або усувати розвиток резистентності *P. acnes*.⁴²⁻⁵¹ Через проблему розвитку резистентності його часто використовують у лікуванні пацієнтів, які отримують терапію пероральними або місцевими антибіотиками.

Місцеві антибактеріальні засоби

Значення місцевих антибіотиків при лікуванні акне було досліджено в багатьох клінічних дослідженнях. І еритроміцин,⁵²⁻⁵⁸ і кліндаміцин⁵⁹⁻⁶⁶ продемонстрували свою ефективність та добре переносяться. Зниження чутливості *P. acnes* до цих антибіотиків може обмежити використання обох лікарських засобів як монотерапевтичного засобу.^{58, 61}

Комбінації: ретиноїди, бензоїлу пероксид, а також місцеві антибактеріальні засоби

Поєднання місцевих ретиноїдів та місцевого еритроміцину або кліндаміцину є більш ефективним, ніж будь-який інший агент, який використовується самостійно.⁶⁷⁻⁷¹ Поєднання еритроміцину або кліндаміцину з БП виключає або зменшує бактеріальну резистентність та підвищує ефективність. Ці комбінації є більш ефективними, ніж будь-який із компонентів, що використовується самостійно.⁷²⁻⁷⁵

Саліцилова кислота

Саліцилову кислоту використовують протягом багатьох років для лікування акне, хоча існують деякі дослідження її безпеки та ефективності, що мають належний дизайн. Її комедолітичні властивості вважаються менш потужними, ніж дія місцевих ретиноїдів. Це часто використовується, коли пацієнти погано переносять місцеві ретиноїди через розвиток подразнення шкіри.⁷⁶

Інші місцеві засоби

Повідомляється, що азелаїнова кислота має комедонолітичні та антибактеріальні властивості. Дані клінічних досліджень доводять її ефективність.⁷⁷⁻⁷⁹ Незважаючи на те, що сірка та резорцин використовувалися протягом багатьох років для лікування акне, дані рецензованої літератури, що підтверджують їх ефективність, відсутні.⁸⁰ Хлорид алюмінію має антибактеріальну активність, а отже, вивчався в дослідженнях лікування акне. З двох досліджень, представлених у рецензованій літературі, одне довело користь,⁸¹ а інше – ні.⁸² Цинк для місцевого застосування не є ефективним.⁸³⁻⁸⁵ Існує низка доказів, що дають змогу припустити наявність ефективності сульфаметаміду натрію.⁸⁶⁻⁸⁸

5.4. Антибактеріальні засоби для системного застосування

Рекомендації

- Антибактеріальні засоби для системного застосування є стандартом медичної допомоги в лікуванні помірних та тяжких акне, а також у лікуванні стійких форм запальних акне.
- Доксидиклін та міноциклін є більш ефективними, ніж тетрациклін, а також існують докази того, що міноциклін має більшу ефективність порівняно з доксидикліном у зниженні кількості *P. acnes*.
- Незважаючи на те, еритроміцин є ефективним, його використання слід обмежити тими, хто не може застосовувати тетрациклін (тобто вагітні жінки або діти віком до 8-ми років через можливість пошкодження скелета або зубів). Розвиток бактеріальної резистентності є звичайним явищем під час терапії еритроміцином.
- Триметоприм-сульфаметоксазол та триметоприм в якості монотерапії також є ефективними в тих випадках, коли не можуть бути використані інші антибіотики.
- Резистентність бактерій до антибіотиків є проблемою, що зростає.
- Частота значущих побічних ефектів при застосуванні антибіотиків є низькою. Проте несприятливий профіль побічних ефектів може бути корисним для кожного антибактеріального засобу для системного застосування, що використовується під час лікування акне.

Рекомендація	Ступінь переконливості рекомендацій	Рівень доказовості	Джерело літератури
Тетрацикліни	A	I	90, 91, 95, 121
Макроліди	A	I	102, 108, 111, 115
Триметоприм-сульфаметоксазол	A	I	117

Обговорення

Антибіотики широко використовуються протягом багатьох років для лікування акне. Існують докази на підтримку використання тетрацикліну, доксидикліну, міноцикліну, еритроміцину, триметоприм-сульфаметоксазолу, триметоприму та азитроміцину.⁸⁹⁻¹²⁰ Дослідження застосування ампіциліну, амоксициліну або цефалексину не проводилися. Проте, будь-який антибіотик, який може зменшити популяцію *P. acnes* *in vivo* та перешкоджає здатності організму генерувати запальні агенти, має бути ефективним. На думку групи експертів, в той час як опубліковані дані є суперечливими, міноциклін та доксидиклін є більш ефективними, ніж тетрациклін.^{101, 105}

Основною проблемою, що стосується лікування акне за допомогою антибактеріальних препаратів, є резистентність бактерій, яка постійно збільшується.^{18, 121} З цієї причини, на думку робочої групи, пацієнти з менш тяжкими формами акне не повинні отримувати лікування пероральними антибіотиками, та за можливості тривалість такої терапії має бути обмеженою. Резистентність спостерігається при застосуванні будь-яких антибіотиків, але найчастіше зустрічається при застосуванні еритроміцину.

Використання пероральних антибіотиків для лікування акне може бути пов'язано з розвитком побічних ефектів. Вагінальний кандидоз може ускладнити використання всіх пероральних антибіотиків.^{102, 103, 107, 108} Прийом доксицикліну може бути пов'язаний з розвитком світлочутливості. Прийом міноцикліну був пов'язаний з відкладенням пігменту в шкірі, слизових оболонках та в зубах особливо серед пацієнтів, які отримують тривалу терапію та/або більш високі дози препарату. Найчастіше пігментація з'являється в шрамах від вугрового висипу, на передній частині підборіддя та слизових оболонках. У рідкісних випадках при застосуванні міноцикліну зустрічаються аутоімунний гепатит, системний вовчакоподібний синдром та реакції по типу сироваткової хвороби.^{102, 107}

New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. 2016

5.5. Зміна ролі антибіотиків при лікуванні акне

Стійкість до антибіотиків – це доволі актуальна проблема охорони здоров'я практично в усіх частинах світу,⁵⁸ саме тому члени Глобального альянсу вважають доречним прокоментувати роль стійкості до антибіотиків при лікуванні акне.

КОНСЕНСУС: При лікуванні акне дуже важливими є стратегія щодо обмеження розвитку стійкості до антибіотиків

Рівень доказовості: V

▪Рекомендовані схеми лікування, що обмежують або навіть зменшують захворюваність бактеріальної стійкості до антибіотиків

Тиск відбору може вплинути на інші, більш патогенні бактерії окрім *P. acnes*^{53, 54}

Високі показники опірності були пов'язані з широким амбулаторним застосуванням антибіотиків⁵⁵

▪Застосування пероральних антибіотиків може призвести до стійкості в синантропній (симбіотичній) флорі на всіх ділянках тіла; антибіотики місцево, що можуть викликати стійкість, в основному обмежуються обробленням ділянок ураженої шкіри⁵⁶

Пероральні антибіотики рекомендовані при помірній та помірно важкій формах акне¹

Місцево антибіотики можна застосовувати при легкій та середній формі акне лише у поєднанні з БП та ретиноїдом¹ для місцевого застосування

Необхідно проводити оцінювання реакції на антибіотики, необхідність у них та обмеження тривалості їхнього застосування протягом від 6 до 12 тижнів

У деяких країнах є свої нормативні вимоги, що обмежують тривалість застосування антибіотиків місцево (як для окремого застосування, так і для фіксованих комбінованих доз) від 11 до 12 тижнів

▪ Застосування БП водночас з очищенням та без:

БП від 5 до 7 днів у перервах між курсами антибіотиків може призвести до зменшення резистентних мікроорганізмів на шкірі; однак, БП не може повністю викоринити потенціал стійких мікроорганізмів

▪Уникайте застосування антибіотиків (перорально або місцево) у якості монотерапії для лікування гострих випадків або під час профілактики

▪Не використовуйте одночасно антибіотики перорально та місцево без БП, особливо якщо у них різний хімічний склад

Алгоритм глобального альянсу для лікування акне

Форма акне	ЛЕГКА		СЕРЕДНЯ		ВАЖКА
	Комедональна	Змішана, присутні папули/пустули	Змішана, присутні папули/пустули	Вузлова(2)	Вузлова/ Конглобатна
1ший Вибір	Локальний ретиноїд	Локальний ретиноїд + локальний антимікробний препарат	Пероральний антибіотик + локальний ретиноїд +/- ВРО	Пероральний антибіотик + локальний ретиноїд +ВРО	Пероральний ізотретиноїн
альтернативи (1)	Альт. Локальний ретиноїд або азелаїнова кислота, або саліцилова кислота	Альт. Локальний ретиноїд Антимікробний препарат + Альт. Локальний ретиноїд або азелаїнова кислота	Альт. Пероральний Антибіотик + Альт. Локальний ретиноїд +/- ВРО	Пероральний ізотретиноїн або Альт. Пероральний Антибіотик + Альт. Локальний ретиноїд +/- ВРО/ Азелаїнова кислота	Висока доза Перорального Антибіотика + Локальний ретиноїд + ВРО
для жінок (1, 4)	Див 1ший вибір	Див 1ший вибір	Пероральний Антиандроген + Локальний ретиноїд/ Азелаїнова кислота +/- Локальний антимікробний препарат	Пероральний Антиандроген + Локальний ретиноїд/ +/- Пероральний антибіотик +/- Альт. антимікробний препарат	Висока доза Перорального Антиандрогену + Локальний ретиноїд +/- Альт. Локальний антимікробний препарат
Профілактична терапія	Локальний ретиноїд		Локальний ретиноїд +/- ВРО		

1. Брати до уваги фізичне видалення комедонів. 2. Із маленькими вузлами (<0,5 см). 3. Повторний курс у випадку рецидиву. 4. Обмежений вибір при вагітності. 5. Для детальнішого розгляду див. GollnickH. etal. JAAD. 2003.49 (Suppl):1-37.

Рис. 1. Алгоритм лікування акне

Здатність протидії виникає внаслідок селективного тиску на бактерію або ж вона може виникнути в результаті як відповідного, так і невідповідного застосування антибіотиків.⁵⁹ Антибіотики були першими ефективними ліками проти акне; хоча ми визнаємо, що ці препарати відіграють важливу роль при лікуванні акне. Члени Глобального альянсу погоджуються з останніми нормативами та публікаціями, в яких чітко підкреслюється необхідність в обмеженні як частоти, так і тривалості прийому антибіотиків. Окрім цього, вони наголошують на додаванні антибактеріального неантибіотика БП під час тривалого курсу антибіотика, так як БП – це високоефективний бактерицидний препарат, який пригнічує розвиток стійкості в місцях застосування.^{57, 58, 60, 61}

Стійкість до антибіотиків у цьому випадку може охоплювати як ефект застосування антибіотиків проти *P. acnes* та наслідків акне, так і вплив рекомендованих при акне антибіотиків на інші, більш патогенні організми.

Нині жоден аспект ще не був широко вивчений; тут описані деякі дані, які обговорюватимуться нижче. Слід зауважити, що акне не належить до класичної бактеріальної інфекції, де стійкість до антибіотиків, безпосередньо, призводить до невдалого лікування, частково тому, що антибіотики провокують ефект, який не залежить від їхніх антибактеріальних властивостей (напр., вони мають антизапальну дію). Дійсно, Eady та співавтори⁶² стверджують, що «при акне стійкість та результати лікування можливо складніші, ніж при будь-якому іншому мікробному захворюванні, при якому призначають антибіотики». Члени Глобального альянсу оцінили наявні дані з акне, розглянули докази впливу на стійкість *P. acnes* від застосування антибіотиків та передачі стійкості від *P. acnes* до інших мікробів,^{59, 62, 63} та врахували усе під час колективного клінічного досвіду, щоб зрозуміти, як повинен діяти лікар-дерматолог, аби вирішити проблему стійкості до антибіотиків при акне.

Чутливість контрольних точок для *P. acnes* були чітко визначені. Деякі дослідники використовували контрольні точки для загальних анаеробних бактерій,⁶³⁻⁶⁵ а інші встановили рівень більш ніж 25 мг/л.⁶² Кореляція між зниженою чутливістю та результатом лікування антибіотиками доволі складна; тим не менш, очевидно, що поширення та розмноження пропіонібактерій відіграє важливу роль при акне, як в результаті прямого бактеріального ефекту, так і через більш опосередкований вплив на запальні процеси шкіри. Недостатне

застосування антибіотиків на більшість фолікул може викликати нетривалий ефект при лікуванні.⁶²

Вплив стійкості P. acnes до антибіотиків на результат (рівень доказовості IV).

Час від часу члени Глобального альянсу чули від дерматологів, що проблема стійкості антибіотиків має відношення перш за все до патогенних бактерій та антибіотиків, що вживають для лікування серйозних інфекцій. Нижче описані причини, з якими ми не погоджуємося.

Стійкість – це проблема для пацієнтів з акне. Вона може проявлятися у вигляді зниженої реакції, не проявляти жодної реакції або проявлятися у вигляді рецидиву.⁶⁶⁻⁶⁸ Нині не існує методології для визначення кількісної концентрації антибактеріальних засобів для місцевого та/або системного застосування у фолікулах сальних залоз, тому єдиним способом для визначення актуальності колонізації нечутливих штамів є результати дослідження, що корелюють клінічну реакцію із чутливістю *P. acnes* до антибіотиків. Ці дослідження складні, проте деякі з них вже завершені.^{62, 69} Систематичний огляд літератури, опублікованої в 1998 році, знайшов «чіткий зв'язок між слабким ефектом від терапії та стійкими до антибіотиків пропіонібактеріями».⁷⁰

Значна частина пацієнтів з акне вже має колонії стійких пропіонібактерій ще до початку лікування.⁷ Стійкість *P. acnes* поширюється переважно під час контакту (від людини до людини); дослідження показали, що поширеність стійкого *P. acnes* в домашніх умовах пацієнтів з акне коливається від 41% в Угорщині, в Іспанії – до 86%.⁷ Молодші брати та сестри, а також діти хворих на акне можуть бути колонізовані стійкими штамми в ранньому віці. Існує імовірність зараження дерматологів, які можуть мати колонізації стійких штамів *P. acnes* на обличчі (25 із 39 протестованих).⁷ Відповідно до даних, що надали дерматологи, колонізації стійких штамів *P. acnes* знаходяться на обличчі. Оскільки основна мета використання антибіотиків при акне – знешкодити *P. acnes*, які приховують стійкі організми, це логічно може значно покращити результат лікування.

Потенційний ефект на інші патогени під час застосування антибіотиків при акне (рівень доказовості IV).

Загалом, у медицині підтверджено, що з прийомом антибіотиків виникає стійкість як в цільових, так і в нецільових бактерій. Окрім того, резидентна флора зберігає стійкість до антибіотиків протягом тривалого часу після завершення терапії. Нарешті, стійкість резистентного гену часто доступна для патогенних та непатогенних мікроорганізмів.^{66, 67} Існує одне дослідження стійких патогенних мікроорганізмів, що впливає із застосування антибіотиків при акне.⁶⁶ Mills та співавтори⁶⁶ оцінювали резистентність бактерій при контрольованому дослідженні 208 пацієнтів з акне, які лікувались еритроміцином перорально та місцево протягом 12-ти тижнів. Оцінювання проходило за подвійним сліпим, рандомізованим, паралельно-груповим методом, з наступною односторонньою сліпою фазою регресії, протягом якої пацієнти отримували лише розчин антибіотиків. Поширення еритроміцин-резистентних коагулазо-негативних стафілококів на обличчі збільшилося з 87% до 98%; окрім того, значно зросла щільність стійких мікроорганізмів. Аналогічні тенденції поширеності та інтенсивності спостерігалися на необробленій шкірі спини та у ніздрях. А також спостерігалось значне ураження *Staphylococcus aureus* у ніздрях (передній відділ) у пацієнтів, які використовували еритроміцин на обличчі. Більшість резистентних ізолятів мали високий рівень стійкості, з мінімальною інгібуючою концентрацією понад 128 μ/мл. Окрім того, є деякі дослідження, що вказують, що антибіотики, які, зазвичай, використовуються при акне (тетрацикліни) можуть обрати для стійких штамів патогенні бактерії не *P. acnes*.^{53, 54} Raum та співавтори⁵⁴ повідомили, що доксициклін, який, зазвичай, використовується для лікування гарячкових інфекцій, стійкіший до кишкової палички від 29% до лікування до 58% під час лікування, а також на деякий час після завершення лікування. Lesens та співавтори⁵³ повідомили щодо двох спалахів Пантон-Валентин лейкоцидін-позитивних *Staphylococcus aureus* інфекцій серед груп населення в Африці, які лікували доксицикліном для профілактики малярії. Хоча дані, що демонструють зв'язок між

антибіотиками, які застосовуються при акне і які спричинили підвищення стійкості ще в інших бактерій, окрім *P. acnes*, є відносно рідкісними, буде нелогічно припускати, що антибіотики впливають на різноманітність флори не лише *P. acnes*.

Пацієнти з акне часто лікуються кількома різними антибіотиками, тому їхня флора піддається значному селективному тиску для розвитку стійкості. Margolis та співавтори⁷³ відкрили, що хворі на акне, яким прописали більш, ніж один антибіотик, мали в 2,15 разів більший ризик розвитку інфекції верхніх дихальних шляхів порівняно з тими, хто не приймав антибіотики. Окрім того, дедалі частіше надходили повідомлення щодо інфекцій, викликаних *P. acnes*, включаючи артрит,^{74, 75} ендокардит,⁷⁶ ендофтальміт⁷⁷ та аденіт.⁷⁸ Важко підрахувати частоту інфекцій *P. acnes*, адже тривалий час її вважали лише забруднювачем, а не хвороботворним мікроорганізмом, тому не вивчали й не тримали під суворим контролем. Проте, деякі дослідники назвали інфекцію *P. acnes* «новим клінічним суб'єктом»⁷⁵ та «недооціненим патогенним мікроорганізмом».⁷⁹ Окрім того, Orgica та Nord,⁵⁵ від імені Європейської групи з вивчення стійкості анаеробних бактерій до протимікробних препаратів, повідомляють, що серед штамів *P. acnes*, ізольованих від системних інфекцій, зустрічаються ізоляти крові, які дедалі частіше супроводжуються штамами інфекції шкіри, м'яких тканин та черевної порожнини. Члени Глобального альянсу зазначають, що в різних країнах стійкість *P. acnes* проявляється з різною частотою, тому її доволі важко передбачити.^{55, 80, 81} Окрім того, тестування на чутливість до *P. acnes* не практикується в робочому порядку і не завжди впливає на терапевтичні рішення. Тому ми вважаємо за потрібне дотримуватися наданих рекомендацій, щоб зменшити потенціал антибактеріальної стійкості.

Стратегія щодо обмеження розвитку стійкості до антибіотиків у *P. acnes* акне, а також в інших бактерій

Рівень доказовості: V

Поєднання ретиноїду для місцевого застосування та антибактеріального засобу (перорально або перорально та місцево); це - раціональний вибір, що було продемонстровано завдяки додатковим клінічним способам дії, які призвели до¹

Пришвидшення реакції

Кращого очищення

Підвищення ефективності проти комедонів та ЗУ.

Якщо до цього режиму необхідно додати антибіотики:

Обмежити використання антибіотиків до нетривалих курсів та припинити зовсім, якщо немає покращення або воно незначне

Пероральні антибіотики найкраще приймати протягом 3 міс., проте 6-8 тижнів лікування може бути достатнім, аби оцінити реакцію на антибіотики⁵⁷

Обов'язково додавати до курсу продукт, що містить БП, або використовувати його як засіб для очищення

БП упереджує розвиток та появу стійких *P. acnes* та швидко зменшує кількість чутливих та стійких штамів *P. acnes* на місце застосування⁶¹

Використовувати БП або одночасно, або імпульсно як препарат проти стійкості

Буде корисно застосовувати БП мінімум протягом 5-7 днів у перервах між антибіотиками

Перорально та місцево антибіотики не можна використовувати як монотерапію

Слід уникати одночасного застосування антибіотиків перорально та місцево, зокрема, якщо у них різний хімічний склад

Підвищений ризик розвитку бактеріальної стійкості

Немає синергійних дій

Не приймайте антибіотики без достатніх підстав; при рецидиві у хворого застосовуйте антибіотик місцево для наступних курсів, коли це буде можливо

Для профілактичної терапії використовуйте ретиноїди місцево, у разі необхідності із додаванням БП для антибактеріального ефекту

Уникайте використання антибіотиків для профілактичної терапії

Стійкість до *P. acnes* ще не була вивчена так досконало, як стійкість в організмах, які вважають більш хвороботворними; проте, в акне є кілька факторів, які, імовірно, можуть стати причиною для занепокоєння. Як показала практика, запропоновані методи впливають на рівень резистентності.^{82, 83} Дані Європейського наглядного вивчення *P. acnes* були порівняні із опублікованими даними продажу антибіотиків серед амбулаторних хворих.^{55, 83} Найбільший показник стійкості до тетрацикліну (11,8%) було виявлено у Фінляндії, країні з найвищим застосуванням тетрацикліну серед амбулаторних пацієнтів. І, навпаки, не було виявлено стійкості до тетрацикліну в Італії, де обсяг амбулаторного застосування тетрацикліну найнижчий.⁵⁵ Тим не менш, стійкість до макролідів в Італії доволі висока (еритроміцин 42% та кліндаміцин 21%), що корелює з високими обсягами продажу макролідів. У 8-ми країнах, де проводився аналіз, співвідношення між продажем та показниками стійкості було очевидним як для кліндаміцину, так і для еритроміцину.⁵⁵

Окрім того, *P. acnes* розвивають нові механізми стійкості.^{63, 83} У 2005 році Orgica зі співавторами⁶³ повідомили щодо існування кількох нових стійких генотипів *P. acnes*, поширених по всій Європі.

За даними у хворих із середньою та важкою формою акне проявляється більше стійкості, а також у них присутні численні штами і різні види стійкості.⁶⁴ Часто штами стійкості поширюються серед родичів та друзів; хоча деякі дослідження свідчать, що ізоляти стійкості зникають після припинення лікування антибіотиками,⁵⁹ інші дані свідчать, що стійкість зберігається та може швидко відновитися.^{69, 84} Також відомо, що серед бактерій широко поширена перехресна стійкість та передача стійких характеристик. Нарешті, хоча можна сперечатися щодо клінічної невідповідності між стійкістю до тетрациклінів та основними патогенними бактеріями, стійкість до інших класів антибіотиків, що застосовуються при акне (рідше або частіше, залежно від регіону) такі як макроліти, а рідше хіноліни та сульфаніламід, може бути дуже важливою.^{85, 86} З урахуванням вищезазначених проблем, регулюючі органи деяких країн видали мандат на обмежений термін використання антибіотиків місцево як окремо, так і у фіксованих комбінованих дозах.

Знайти рішення щодо використання дозованих субантимікробних антибіотиків можливо, але вони ще не були достатньо вивчені, особливо при випадках з акне. Теоретично засіб ґрунтується на принципі: ніщо не вбиває бактерії, тому немає ніякого виділення стійких штамів.⁸⁷ Замість цього протизапальні механізми стають первинними механізмами для дії субантимікробних доз антибіотиків (у США доксициклін у низьких дозах був схвалений для лікування запалення, пов'язаного з розацеєю). Звідси постає питання: наскільки важливо знищувати бактерії при лікуванні акне? Нині відповіді на це питання ще не знайдено, проте пошуки молекулярної основи акне та роль *P. acnes* у патофізіології ще тривають. Miyachi зі співавторами⁸⁸ відкрили циклінові антибіотики, що знижують набір лейкоцитів за рахунок блокування вивільнення активних форм кисню у *P. acnes*, можливо, шляхом зміни метаболізму лейкоцитів. Akamatsu та співавтори^{89, 90} зробили додаткові вивчення циклінових антибіотиків та надали докази щодо важливості антиоксидантних властивостей. Слід зазначити, що антибіотики, що не мають антиоксидантних властивостей, наприклад, пеніцилін та цефалоспорини, проти акне клінічно неефективні.⁸⁸

Слід також зазначити, що в цілому стійкість бактерій часто зменшується або зникає після вилучення селективного тиску з боку антибіотиків. Даних щодо зникнення стійкості *P. acnes* не дуже багато.

Висновки. Як було зазначено в узгодженій рекомендації на початку цього розділу, члени Глобального альянсу вважають, що застосування антибіотиків проти акне потрібно обмежити. Окрім того, ми вважаємо, що лікарі повинні бути проінформованими щодо кращих методів для лікування акне з використанням комбінованої терапії, що включає ретиноїд для місцевого застосування та антибактеріальний препарат та антибактеріальну терапію/додавання БП з обмеженою тривалістю. Нині існує багато невивченого щодо бактеріальної стійкості під час застосування антибіотиків при акне. Через те, що останнім

часом не було спроб вивчити фолікулярні концентрації антибіотиків, ми вважаємо за необхідне збирати дані щодо цього процесу. Окрім того, щоб визначити ефект терапії антибіотиками при акне, що впливає з частоти прояву фарингіту, циститу, колонізації у ніздрях (передній відділ), колонізації *Staphylococcus aureus* (стійкого до метициліну) та шкірних інфекцій, необхідно провести дослідження у великих популяціях.

Комбінована терапія при акне на основі ретиноїду. Сучасне розуміння патофізіології акне вказує на те, що поєднання ретиноїдів для місцевого застосування з антибактеріальними препаратами нейтралізує більшість патогенних факторів краще, ніж антибактеріальна орієнтована терапія. Розглянуті у цій статті дані свідчать, що така комбінація призводить до швидшого та кращого очищення від акне, порівняно з монотерапією. Це означає, що відтепер лікарі матимуть змогу допомогти пацієнтам у період, коли акне прогресує активно, щоб зменшити кількість неприємних уражень акне і, можливо, запобігти довгостроковому рецидиву, рубцям та ПЗГ.⁹¹

Після публікації перших рекомендацій Глобального альянсу,¹ були також роздруковані численні клінічні дослідження ретиноїдів для місцевого застосування у поєднанні з антибактеріальними препаратами, як у вигляді окремих агентів, так і в фіксованих комбінованих дозах з іншими препаратами. Нині вже з'явилися дані досліджень від більш ніж 16 000 пацієнтів з акне. Через численні вивчення у цьому конкретному аспекті лікування акне, для огляду застосовувалася методологія системного аналізу. Pub Med провів огляд для клінічних випробувань із термінами "acne vulgaris", "adapalene", "tazarotene" та "tretinoin", до якого також долучили публікації в період з 1975 по 2008 рік включно; в цілому було проведено 36 досліджень, під час яких було оцінено антибактеріальну терапію у поєднанні з ретиноїдом (11 з азелаїновою кислотою, 4 із тазаротеном та 21 з третиноїном).

Обґрунтування необхідності поєднання ретиноїдів для місцевого застосування та антибактеріальних препаратів. За багато років стало зрозумілим, що лікування акне спрямоване на контролювання *P. acnes* та орієнтоване на використання антибіотиків. Оскільки акне включає в себе взаємодію 4-х основних патогенних факторів (надлишкове виділення шкірного сала; бактеріальна колонізація волосяних проток та вивільнення медіаторів запалення; запалення; аномальна кератинізація в фолікулі), лікування акне має бути націлене на якомога більшу кількість цих патогенних факторів.⁹²

Guidelines of care for acne vulgaris management. American Academy of Dermatology. 2007

5.6. Гормональні лікарські засоби

Рекомендації

- Естроген-вмісні оральні контрацептиви можуть бути корисними при лікуванні акне у деяких жінок.
- Пероральні антиандрогени, наприклад, спіронолактон та ацетат ципротерону, можуть бути корисними у лікуванні акне. Незважаючи на ефективність флутаміду, його гепатотоксичність обмежує його використання. Докази на підтримку застосування фінастериду відсутні.
- Існують обмежені дані, що підтверджують ефективність оральних кортикостероїдів у лікуванні акне. На думку експертів, терапія пероральними кортикостероїдами тимчасово допомагає пацієнтам, що мають серйозні запальні акне.
- У пацієнтів з підтвердженою гіперандрогенією надниркових залоз пероральні кортикостероїди у низькій дозі можуть бути корисні в лікуванні акне.

Рекомендація	Ступінь переконливості рекомендацій	Рівень доказовості	Джерело літератури
Контрацептиви	A	I	122-125

Спіронолактон	В	II	132
Антиандрогени	В	II	134, 135
Пероральні кортикостероїди	В	II	137

Обговорення

Оральні контрацептиви

Проводяться клінічні дослідження застосування естроген-вмісних контрацептивів для лікування акне.¹²²⁻¹²⁵ Ті засоби, що в даний час схвалені FDA для лікування акне, містять норгестимат з етинілестрадіолом («Ortho-MacNeil Pharmaceutical, Inc», Парітан, штат Нью-Джерсі) та норетиндронацетат з етинілестрадіолом («Warner Chilcott», Рокевей, штат Нью-Джерсі).¹²²⁻¹²⁸ Існують належні докази та загальна думка з приводу того, що інші оральні контрацептиви, що містять естроген, є рівною мірою ефективними.^{129, 130} Вплив на акне інших контрацептивів, що містять естроген, (наприклад, трансдермальні пластирі, вагінальні кільця) не вивчалися.

Спіронолактон

Спіронолактон – це антиандроген, який чинить свою дію шляхом блокування рецепторів андрогену при більш високих дозах.¹³¹ Доведено, що доза, яка дорівнює 50 мг - 200 мг, є ефективною для лікування акне. Спіронолактон може призвести до гіперкаліємії, особливо при призначенні більш високих доз або при наявності порушень роботи серця або нирок. Він іноді спричиняє нерегулярність менструального циклу.^{132, 133}

Ципротерону ацетат

Було встановлено, що ципротерон в поєднанні з етинілестрадіолом (у вигляді оральних контрацептивів) є ефективним у більш високих дозах в лікуванні акне у жінок.¹³⁴⁻¹³⁶ Було встановлено, що більш високі дози є більш ефективними, ніж більш низькі дози. Оральні контрацептиви, що містять ципротерон/естроген, не схвалені до використання в США.

Флутамід

Флутамід, нестероїдний антиандроген, схвалений для лікування гіпертрофії простати або раку та гірсутизму, мав деякий успіх у лікуванні акне, але його застосування обмежене через можливість розвитку печінкової недостатності.

Інші антиандрогени

Не повідомлялось про ефективність фінастериду та інших сполук з можливими антиандрогенними ефектами (наприклад, циметидин та кетоконазол) у лікуванні акне.

Пероральні кортикостероїди

Пероральні кортикостероїди можуть мати два режими активності в лікуванні акне. Одне дослідження показало, що низькі дози кортикостероїдів пригнічують активність надниркових залоз у пацієнтів, в яких доведено гіперактивність надниркових залоз.¹³⁷ На думку експертів короткострокові курси пероральних кортикостероїдів у більш високих дозах можуть бути корисними у пацієнтів з гостро запальним захворюванням.

5.7. Ізотретиноїн

Рекомендації

- Пероральний ізотретиноїн схвалено для лікування вузлового акне тяжкого ступеня тяжкості, що не піддається лікуванню.
- За одностайною думкою робочої групи з питань лікування акне, пероральний ізотретиноїн також корисний для лікування акне меншого ступеня тяжкості, який є резистентним до лікування, або для лікування акне, яке створює фізичні або психологічні рубці.
- Пероральний ізотретиноїн має сильну тератогенну дію. Через його тератогенність та потенціал для розвитку багатьох інших побічних ефектів, цей препарат можуть призначати тільки ті лікарі, які мають досвід у його застосуванні та контролі стану.

- Жінкам-пацієнткам дітородного віку повинні призначати пероральний ізотретиноїн, тільки якщо вони беруть участь у затвердженій програмі запобігання вагітності та лікування (iPLEDGE; див. нижче).
- Розлади настрою, депресія, суїцидальні думки та випадки самогубства були зареєстровані у пацієнтів, які приймали цей препарат. Тим не менш, причинно-наслідковий зв'язок не було встановлено.

Рекомендація	Ступінь переконливості рекомендацій	Рівень доказовості	Джерело літератури
Ізотретиноїн	A	I	141, 148, 150-153, 155, 159, 161

Обговорення

Показання до застосування

Схваленими показаннями для використання ізотретиноїну залишаються вузлові акне тяжкого ступеня тяжкості, що не піддаються лікуванню, оскільки препарат був введений більше 20-ти років тому. Проте, на думку робочої групи експертів цей препарат також показаний для всіх випадків акне, які є або резистентними до лікування або здатні утворювати фізичні або психологічні рубці.

Дозування

Схвалена доза становить від 0,5 до 2,0 мг/кг/доба. Препарат зазвичай приймається протягом 20-тижневого курсу лікування.¹³⁸⁻¹⁵⁸ Абсорбція лікарського засобу вища при прийомі препарату з їжею. Робоча група експертів з питань лікування акне впевнена, що початкові прояви можна мінімізувати за допомогою початкової дози 0,5 мг/кг/день або менше. В якості альтернативи, більш низькі дози можна використовувати протягом більш тривалих періодів часу, із загальною сумарною дозою від 120 до 150 мг/кг.¹³⁸ Пацієнтам із сильним запаленням акне може знадобитися більша початкова доза для зменшення проявів. У важких випадках акне доцільно розглянути варіант попередньої терапії кортикостероїдами.

Ізотретиноїн є ліпофільною речовиною, і найкраще абсорбується при прийомі разом з їжею. Пацієнтів слід інформувати про необхідність прийому препарату під час їжі. У складі однієї з лікарських форм, ізотретиноїн лідоз, містяться ліпіди, в якості оболонки, завдяки чому зникає необхідність прийому разом з їжею, і препарат можна приймати натщесерце.

Побічні ефекти

Ізотретиноїн, похідна вітаміну А, взаємодіє з багатьма біологічними системами організму, і, отже, має значний спектр небажаних ефектів. Картина аналогічна тій, що спостерігається при гіпервітамінозі А. Побічні ефекти включають зміни з боку шкіри та слизових оболонок, опорно-рухового апарату та зору, а також головні болі та вплив на центральну нервову систему. Більшість побічних ефектів є короточасними та зникають після відміни препарату.^{139, 141, 143-145, 149, 152-158}

Незважаючи на те, що при тривалому застосуванні високих доз ретиноїдів спостерігаються гіперостоз, передчасне епіфізарне закриття та демінералізація кісток, у звичайному процесі лікування акне ці результати не виявлені. Тому відповідно до одноставної думки робочої групи з питань лікування акне рутинний скринінг для вирішення цих питань не потрібен. Лабораторний моніторинг під час застосування терапії повинен включати визначення рівня тригліцеридів, холестерину, трансаміназ та загальний аналіз крові.^{153, 155, 157, 159}

Рекомендація	Ступінь переконливості рекомендацій	Рівень доказовості	Джерело літератури
Введення стероїдів всередину ураження	C	III	168, 169

Хімічний пілінг	C	III	170-172
Видалення комедонів	C	III	173

Зміни в настрої, суїцидальні думки та випадки самогубства були спорадично зареєстровані у пацієнтів, які приймають ізотретиноїн. Незважаючи на те, що ці явища спостерігалися, причинно-наслідковий зв'язок не встановлено. Проте, існують випадки, в яких відміна ізотретиноїну призводить до поліпшення настрою та повторний початок прийому ізотретиноїну призводив до повернення зміни настрою. Зазначені симптоми досить часто зустрічаються серед підлітків та молодих дорослих, той віковий діапазон пацієнтів, які, ймовірно, приймають ізотретиноїн. Лікування важких акне ізотретиноїном часто асоціюється з поліпшенням настрою. Існують епідеміологічні докази того, що частота цих подій є меншою серед пацієнтів, що отримують ізотретиноїн для лікування, ніж в загальній віковій популяції. Існує також доказ того, що ризик пригнічення настрою під час терапії ізотретиноїном був не більшим, ніж при лікуванні акне у відповідній віковій групі пацієнтів, які отримували консервативне лікування. Проте, слід інформувати пацієнтів про цю можливість, а лікарі повинні контролювати пацієнтів з точки зору психіатрично несприятливих ефектів.¹⁵⁹⁻¹⁶⁵

У деяких пацієнтів спостерігається рецидив акне після першого курсу лікування ізотретиноїном. Група експертів вважає, що рецидиви частіше зустрічаються у молодих дорослих або при застосуванні більш низьких доз.^{147-149, 151, 166, 167}

Програма iPLEDGE

Через тератогенну дію ізотретиноїну на плід, FDA та виробники затвердили нову програму контролю ризиків ізотретиноїну.^{154, 155} Лікарі, які призначають терапію, пацієнти, аптеки, оптові продавці лікарських засобів та виробники в США зобов'язані зареєструватися та дотримуватися програми iPLEDGE. Ця програма вимагає обов'язкової реєстрації всіх пацієнтів, які отримували цей препарат. Більш детальну інформацію можна знайти на веб-сайті iPLEDGE (www.ipledgeprogram.com).

5.8. Інші види лікування

Рекомендації

- Ін'єкції кортикостероїдів у вогнища ураження є ефективними при лікуванні окремих вузлів акне.
- Існують обмежені дані щодо ефективності фізичних методів, включаючи пілінги за допомогою гліколевої кислоти та саліцилової кислоти.

Рекомендація	Ступінь переконливості рекомендацій	Рівень доказовості	Джерело літератури
Рослинні засоби	B	II	174-176
Фізіологічні підходи	C	III	177
Гіпноз/зворотний біологічний зв'язок	B	II	178
Ефект дієти	B	II	179, 180

Обговорення

Введення стероїдів всередину ураження

На думку експертів ефект ін'єкцій кортикостероїдів у вогнища ураження є добре відомою та визнаною практикою для лікування великих ЗУ. Було встановлено, що стан пацієнтів, яким вводили стероїди у вогнища ураження для лікування кистозного акне, покращився.¹⁶⁸ Може спостерігатися системна абсорбція стероїдів. В одному дослідженні спостерігалось пригнічення функції наднирників.¹⁶⁹ Введення ін'єкцій стероїдів може бути

пов'язано з місцевою атрофією. Зниження концентрації та/або об'єму стероїду, що вводиться, може мінімізувати ці ускладнення.

Хімічні пілінги

Препарати для пілінгу на основі гліколевої та саліцилової кислоти використовуються для лікування акне. Існує дуже мало доказів, отриманих в ході клінічних досліджень, що опубліковані в рецензованій літературі, які підтверджують ефективність пілінгів.¹⁷⁰⁻¹⁷² Подальші дослідження із застосування пілінгу для лікування акне необхідно проводити в цілях встановлення найкращої практики такого методу лікування.

Видалення комедонів

Існують обмежені дані, опубліковані у рецензованій медичній літературі, де вивчається ефективність видалення комедонів для лікування акне, незважаючи на тривале клінічне застосування.¹⁷³ Однак, на думку робочої групи видалення комедонів може бути корисним у лікуванні комедонів, стійких до інших методів лікування. Крім того, оскільки така процедура не може вплинути на клінічний перебіг захворювання, вона може поліпшити зовнішній вигляд пацієнта, що може позитивно вплинути на дотримання програми лікування.

5.9. Альтернативна терапія

Рекомендації

- Для лікування акне застосовують рослинні засоби та альтернативні методи лікування. Хоча ці продукти, очевидно, добре переносяться, існують дуже обмежені дані про безпеку та ефективність застосування цих препаратів.

Обговорення

В одному клінічному дослідженні було доведено, що місцеве застосування масла чайного дерева є ефективним для лікування акне, хоча початок дії такого засобу є повільнішим в порівнянні з іншими місцевими засобами.¹⁷⁴ Повідомлялося, що інші рослинні засоби, такі як місцеві та пероральні аюрведичні препарати, мають значення в лікуванні акне.^{175, 176}

Психологічні підходи / гіпноз / зворотний біологічний зв'язок

Психологічні наслідки акне можуть бути дуже сильними, та відповідно до одностайної думки робочої експертної групи ефективне лікування акне може поліпшити емоційний прогноз пацієнтів. Існують слабкі докази можливої користі від релаксації та когнітивної уваги, що підтримуються зворотним біологічним зв'язком.^{177, 178}

European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. European Dermatology Forum. 2011

VI. Лікування комедонного акне

6.1. Рекомендації щодо лікування комедонного акне*

Висока ступінь рекомендації
Відсутня
Середня ступінь рекомендації
Ретиноїди† для зовнішнього застосування можуть бути рекомендовані для лікування комедонного акне
Низька ступінь рекомендації
БП може розглядатися для лікування комедонного акне Азелаїнова кислота може розглядатися для лікування комедонного акне
Негативна рекомендація
Для лікування комедонного акне антибактеріальні засоби для місцевого застосування не рекомендуються

З метою лікування комедонного акне гормональні антиандрогени, антибіотики і/або ізотретиноїн для системного застосування не рекомендуються
Штучне ультрафіолетове опромінення (УФО) не рекомендується для лікування комедонного акне

Відкрита рекомендація

Рекомендації за або проти лікування комедонного акне за допомогою видимого світла як монотерапії, з використанням лазера в видимому та інфрачервоному діапазоні довжини хвиль, інтенсивного імпульсного опромінення (ІО) та фотодинамічної терапії (ФДТ) на даний час не можуть бути прийняті.

*Можливі обмеження, при яких допустимо використання як рекомендації першої лінії терапії з меншою силою (наприклад фінансові ресурси / обмеження у відшкодуванні витрат, законодавчі обмеження, доступність, ліцензування препаратів).

†Адапален (див. Розділ 9.1).

6.2. Аргументація

Загальні зауваження: Проведено лише одне випробовування, спрямоване безпосередньо на пацієнтів з комедонним акне. Як джерело непрямих доказів були долучені випробовування за участю пацієнтів з папульозно-пустульозним акне; як відповідний параметр результату розглядався відсоток зменшення уражень без запалення. Через загальну нестачу прямих доказів для лікування комедонного акне, силу рекомендації було знижено для всіх розглянутих варіантів лікування, а середню силу рекомендації було прийнято як максимальну.

Вибір між місцевим та системним лікуванням

Оскільки найчастіше зустрічається легка та середня форми комедонного акне, тому здебільшого рекомендується місцева терапія.

6.2.1. Ефективність

Найвищою ефективністю була визначена різниця у $\geq 10\%$ у зменшенні незапальних висипань при прямому порівняльному дослідженні (також див. Розділ 3.3.3).

6.2.1.1. Місцева монотерапія проти плацебо

Порівняно з плацебо чудову ефективність проти НЗУ продемонстрували: азелаїнова кислота⁴⁵⁻⁴⁷ (РД 1), БП⁴⁸⁻⁶⁰ (РД 1) та ретиноїди^{49-51, 60-75} для зовнішнього застосування (РД 1) (Таблиця 8).

Серед антибіотиків для зовнішнього застосування, кліндаміцин^{57, 58, 72, 76-79} (РД 1) та тетрациклін⁸¹ (РД 1) продемонстрували чудову ефективність проти НЗУ у порівнянні з плацебо.

Місцево еритроміцин^{59, 66, 82-85} (РД 1) показує тільки тенденцію до більш високої ефективності проти НЗУ у порівнянні з плацебо (Таблиця 9).

6.2.1.2. Місцева монотерапія проти місцевої монотерапії.

Ефективність адапалену та ізотретиноїну на НЗУ близька за ефективністю БП (адапалену^{50, 51, 60, 86-88} РД 1, ізотретиноїну⁴⁹ РД 3; Таблиця 8).

Третиноїн демонструє тенденцію кращої ефективності проти НЗУ або близьку у порівнянні з БП⁸⁹⁻⁹¹ РД 4; (Таблиця 8) та кращу ефективність у порівнянні з азелаїновою кислотою (РД 4).

Таблиця 8

Ефективність: комедонне акне – місцева терапія проти місцевої терапії

	Плацебо/ розчинник (v)	БП	Азелаїнова кислота (aa)	Адапален (a)	Ізотретиноїн (i)	Третиноїн (t)
БП	БП > v РД 1	X	БП > aa РД 3	БП = a РД 1	БП = i РД 3	t ≥ БП РД 4
Азелаїнова кислота (aa)	aa > v РД 1	БП > aa РД 3	X	aa = a РД 4	ne	t > aa РД 4
Адапален (a)	a > v	БП = a	aa = a	X	a = i	a ≥ t

а: адапален; БП: бензоїлу пероксид; с: кліндаміцин; е: еритроміцин; і: ізотретиноїн; РД: рівень доказовості; пе: без доказів; т: третиноїн.

БП продемонстрував високу ефективність при НЗУ у порівнянні з антибіотиками при зовнішньому застосуванні (кліндаміцин^{54-58, 92, 93} РД 1, тетрациклін⁹⁴ РД 3, еритроміцин⁵⁹ РД 4; Таблиця 9).

БП показує високу ефективність проти НЗУ у порівнянні з азелаїновою кислотою^{86, 95} (РД 3), хоча є деякі суперечливі результати (Таблиця 8).

Існує дуже мало відомостей про порівняння ефективності адапалену, ізотретиноїну для місцевого застосування або антибіотиків з азелаїновою кислотою^{45, 86, 95} (без доказів або РД 4, Таблиці 8 та 9).

Доступні додаткові відомості відносно порівняння третиноїну з кліндаміцином, які показують кращу або рівну ефективність третиноїну^{72, 96} (РД 3). Дані також демонструють, що еритроміцин є більш ефективним у порівнянні з ізотретиноїном⁶⁶ (РД 3, Таблиця 9).

Порівняльні результати досліджень ефективності ретиноїдів для місцевого застосування проти НЗУ – частково суперечливі. Ефективність адапалену проти НЗУ близька, а то й вища за ефективність третиноїну⁹⁷⁻¹⁰⁶ (РД 1). Ізотретиноїн, однак, показує ефективність, рівну адапалену¹⁰⁷ (РД 4), та вищу ефективність у порівнянні з третиноїном¹⁰⁸ (РД 4, Таблиця 9).

6.2.1.3. Комбінації препаратів для місцевого застосування

Комбінація БП та кліндаміцину демонструє таку саму ефективність проти НЗУ, як і монотерапія з БП^{54-58, 93, 109-112} (РД 1), та вищу ефективність у порівнянні з монотерапією кліндаміцином^{54-58, 93, 110} (РД 1, Таблиця 10).

Комбінація БП та адапалену більш ефективна або співставима у порівнянні з БП^{50, 51, 60, 88} (РД 3) або тільки з одним адапаленом^{50, 51, 60, 88} (РД 3, Таблиця 10).

Еритроміцин плюс ізотретиноїн показує таку саму ефективність, як і еритроміцин⁶⁶ (РД 3) або ізотретиноїн поодинож⁶⁶ (РД 3, Таблиця 10).

Не було проведено жодного дослідження для порівняння ефективності фіксованої комбінації третиноїну та еритроміцину проти їх компонентів.

Комбінація БП і кліндаміцину, а також комбінація БП та адапалену дорівнює по ефективності проти НЗУ¹¹³ (РД 4, Таблиця 10).

Так як ці випробовування були опубліковані після того, як строк дії на пошук літератури закінчився, їх було неофіційно включено до оцінювання, і так як профіль безпеки / переносимості є менш важливим, група з нормативів не вважала за необхідне оновити інструкцію і змінити свої висновки.^{114, 115}

6.2.1.4. Лікування за допомогою лазера та видимого діапазону світла

Хоча і існують деякі дослідження лікування НЗУ із застосуванням лазерних і світлових методів, опублікованих даних, як і раніше, дуже мало. Досі бракує стандартизованого протоколу лікування і поширеного клінічного досвіду.

6.2.2. Переносимість / безпека

Виконано тільки одне дослідження, що було цілеспрямоване на комедонне акне. Воно виявило профіль кращої безпеки / переносимості для азелаїнової кислоти у порівнянні з третиноїном (РД 4).⁴⁵

Для оцінки профілю безпеки та переносимості включених процедур були обрані пацієнти з папульозно-пустульозним акне в якості джерела подальших непрямих доказів. З висновками можна ознайомитись в Розділі 7.2.2 Переносимість / безпека.

6.2.3. Уподобання пацієнтів / доцільність

Випробовування серед пацієнтів з папульозно-пустульозним акне надали лише один непрямий доказ, який показує, що адапален^{116, 117} має перевагу серед ретиноїдів для місцевого застосування.

6.2.4. Інші міркування

Експерименти, проведені на тваринах протягом багатьох десятиліть, зокрема на мишах, показали, що ретиноїди мають чітко виражену противірусну-комедональну ефективність. Клінічні

випробування дії на мікрокомедо, природний попередник комедонів, показали, що ретиноїди значно знижують кількість мікрокомедон. Крім того, результати *in vitro* забезпечують патофізіологічну підтримку для зовнішнього використання ретиноїдів при комедонній формі акне.^{118, 119}

6.3. Висновки

Не було надано ніяких рекомендацій високого ступеню через загальну нестачу прямих доказів для лікування комедонного акне.

При наявності генералізованої форми легкого-середнього ступеня комедонного акне рекомендується застосовувати місцеву терапію.

Найкращу ефективність для цього показали азелаїнова кислота, БП та ретиноїди для місцевого застосування.

Використання комбінації з фіксованою дозою БП + кліндаміцин не призводить до клінічно значимого збільшення ефективності проти НЗУ.

Поєднання фіксованої дози БП + адапален показує кращу тенденцію ефективності проти НЗУ, ніж при застосуванні її компонентів як монотерапії. Проте, не достатньо даних відносно переносимості препарату.

Переносимість ретиноїдів для зовнішнього застосування та БП можна порівняти; азелаїнова кислота, що має кращий профіль переносимості / безпеки теж демонструє таку тенденцію.

Доступні лише кілька непрямих даних щодо уподобання пацієнтів. Вони вказують на перевагу адапалену серед інших ретиноїдів для місцевого застосування.

Додаткові патофізіологічні міркування надають перевагу місцевому застосуванню ретиноїдів.

Недостатньо стандартних протоколів, досвіду і клінічних випробувань для лікування комедонного акне за допомогою лазерних і світлових джерел.

VII. Лікування папульозно-пустульозного акне

7.1. Рекомендації

7.1.1. Папульозно-пустульозне акне легкого-середнього ступеня тяжкості*

Висока сила рекомендації
Для лікування легкої та помірної форми папульозно-пустульозного акне настійно рекомендується фіксована доза комбінації адапалену і БП
Для лікування легкої та помірної форми папульозно-пустульозного акне настійно рекомендується фіксована доза комбінації кліндаміцину і БП†
Середня сила рекомендації
Азелаїнова кислота може бути рекомендована для лікування легкої та помірної форми папульозно-пустульозного акне
БП може бути рекомендовано для лікування легкої та помірної форми папульозно-пустульозного акне
Ретиноїди для зовнішнього застосування можуть бути рекомендовані для лікування легкої та помірної форми папульозно-пустульозного акне‡
У разі поширення захворювання, може бути рекомендоване поєднання антибіотика для системного застосування із адапаленом для лікування помірної форми папульозно-пустульозного акне
Низька сила рекомендації
Монотерапія з використанням синього спектра світла може розглядатися для лікування легкої та помірної форми папульозно-пустульозного акне
Комбінація фіксованої дози еритроміцину та третиноїну може розглядатися для лікування легкої та помірної форми папульозно-пустульозного акне
Комбінація фіксованої дози ізотретиноїну та еритроміцину може розглядатися для лікування легкої та помірної форми папульозно-пустульозного акне

<p>Цинк перорально може розглядатися для лікування легкої та помірної форми папульозно-пустульозного акне</p> <p>У разі поширення захворювання, може розглядатися як поєднання антибіотика для системного застосування з БП, так і фіксована комбінація адапалену з БП для лікування помірної форми папульозно-пустульозного акне</p>
<p>Негативна рекомендація</p> <p>Місцеві антибіотики не рекомендуються як монотерапія для лікування легкої та помірної форми папульозно-пустульозного акне</p> <p>Використання штучного УФО не рекомендується для лікування легкої та помірної форми папульозно-пустульозного акне</p> <p>Комбінація фіксованої дози еритроміцину та цинку не рекомендується для лікування легкої та помірної форми папульозно-пустульозного акне</p> <p>Системна терапія антиандрогенами, антибіотиками та/або ізотретиноїном не рекомендується для лікування легкої та помірної форми папульозно-пустульозного акне</p>
<p>Відкрита рекомендація</p> <p>Через відсутність достатніх доказів, на даний час не представляється можливим дати рекомендацію на користь або проти терапії червоним світлом, ІО, за допомогою лазерної або ФДТ для лікування легкої та помірної форми папульозно-пустульозного акне</p> <p>*Можливе застосування обмежень, які можуть вимагати використання в якості першої лінії терапії рекомендації з меншою силою (наприклад, фінансові ресурси / обмеження у відшкодуванні витрат, законодавчі обмеження, доступність, ліцензування препаратів).</p> <p>†Обмежений період лікування у 3 місяці.</p> <p>‡Адапален (див. Розділ 9.1).</p>

7.1.2. Важке папульозно-пустульозне акне / помірне вузлове акне

<p>Висока ступінь рекомендації</p> <p>Для лікування важкої форми папульозно-пустульозного акне настійно рекомендується пероральна монотерапія ізотретиноїном</p>
<p>Середня ступінь рекомендації</p> <p>Для лікування важкої форми папульозно-пустульозного акне можуть бути рекомендовані антибіотики для системного застосування у комбінації з адапаленом,[¶] з комбінацією фіксованої дози адапалену/БП або у комбінації з азелаїновою кислотою^{†,‡}</p>
<p>Низька ступінь рекомендації</p> <p>Пероральні антиандрогени у комбінації з пероральними антибіотиками можуть розглядатися для лікування важкої форми папульозно-пустульозного акне^{†,§}</p> <p>Пероральні антиандрогени у комбінації з місцевою терапією можуть розглядатися для лікування важкої форми папульозно-пустульозного акне[§]</p> <p>Антибіотики для системного застосування у комбінації з БП можуть розглядатися для лікування важкої форми папульозно-пустульозного акне / помірної вузлової форми акне</p>
<p>Негативна рекомендація</p> <p>Проста або комбінована місцева монотерапія не рекомендується для лікування важкої форми папульозно-пустульозного акне</p> <p>Пероральні антибіотики як монотерапія не рекомендуються для лікування важкої форми папульозно-пустульозного акне</p> <p>Пероральні антиандрогени як монотерапія не рекомендуються для лікування важкої форми папульозно-пустульозного акне</p> <p>Видиме світло як монотерапія не рекомендується для лікування важкої форми папульозно-пустульозного акне</p> <p>Штучне УФО не рекомендується для лікування важкої форми папульозно-пустульозного акне</p>
<p>Відкрита рекомендація</p> <p>Через відсутність достатніх доказів, на даний час не представляється можливим дати</p>

рекомендацію на користь або проти лікування важкої форми папульозно-пустульозного акне за допомогою ІО та лазера

Хоча ФДТ є ефективною при лікуванні важкого папульозно-пустульозного / помірного вузлового акне, її не можна рекомендувати через відсутність стандартних схем лікування, які забезпечують сприятливий профіль гострої негативної реакції

*Можливе застосування обмежень, які можуть вимагати використання в якості першої лінії терапії рекомендації з меншою силою (наприклад, фінансові ресурси / обмеження у відшкодуванні витрат, законодавчі обмеження, доступність, ліцензування препаратів).

†Доксициклін або лімециклін, обмежується періодом лікування у 3 місяці.

‡Адапален (див. Розділ 9.1).

§Гормональні препарати та антиандрогени рекомендовані тільки для пацієнтів - жінок.

¶Тільки дослідження, що продемонстрували системне застосування антибіотик + адапалену, ізотретиноїну та третиноїну можна розглядати для комбінованої терапії, згідною з думкою експертів.

7.2. Аргументація

Вибір між місцевою та системною терапією

Дані, які порівнюють місцеву терапію з системним лікуванням на даний момент обмежені. Більшість доступних досліджень порівнюють місцеву терапію з системним лікуванням плюс антибіотики. Включені дослідження не можуть підтвердити, що переважає ефективність системного лікування, в порівнянні з місцевим.

Після порівняння результатів місцевої та системної терапії з використанням антибіотиків, було виявлено, що п'ять випробовувань показали перевагу місцевого лікування, десять показали однакову ефективність і тільки в трьох продемонстрована перевага системного лікування.

У зв'язку з ризиком розвитку резистентності до антибіотиків, як правило, не рекомендується місцева монотерапія антибіотиками. Також необхідно брати до уваги питання раціональності між місцевим та системним лікуванням у випадках важкої, а часто і поширеної хвороби.

Узгодження в рамках експертної групи стосувалось більшості випадків важкої форми папульозно-пустульозного акне, або помірної форми вузлового акне, з метою досягти більш високої ефективності при застосуванні системного лікування. Крім того очікувалась більша задоволеність та дотримання пацієнтами режиму лікування. Ефективність може бути підвищена при додатковому застосуванні місцевої терапії (див. нижче).

7.2.1. Ефективність

Найвищою ефективністю при порівняннях була визначена різниця у $\geq 10\%$ (див. також Розділ 3.3.3).

7.2.1.1. Місцева монотерапія проти плацебо

У порівнянні з плацебо вищу ефективність проти ЗУ показали антибіотики при зовнішньому застосуванні (еритроміцин^{66, 82-85, 120-125} РД 1, кліндаміцин^{58, 72, 76-79, 126-133} РД 1, тетрациклін^{81, 134} РД 1, надіфлораксацин¹³⁵ РД 4), азелаїнова кислота⁴⁵⁻⁴⁷ (РД 1), БП^{48-56, 58-60, 136-140} (РД 1) та місцеві ретиноїди (адапален^{50, 51, 60-64} РД 1, ізотретиноїн^{49, 65, 66, 141} РД 1, третиноїн^{67-75, 133, 142, 143} РД 1).

7.2.1.2. Місцева монотерапія проти місцевої монотерапії

Ефективність азелаїнової кислоти проти ЗУ співставима з ефективністю БП^{86, 95, 144} (РД 2, Таблиця 11).

Ефективність адапалену проти ЗУ дорівнює ефективності азелаїнової кислоти⁸⁶ (РД 4); відсутні дослідження, які порівнюють ізотретиноїн або третиноїн з азелаїновою кислотою (Таблиця 11).

Ефективність БП дорівнює ефективності адапалену^{50, 51, 60, 86-88} (РД 2); є суперечливі дані щодо порівняння БП з третиноїном^{89-91, 145} (РД 4), а також в одному випробовуванні показана краща ефективність у БП ніж у ізотретиноїна⁴⁹ (РД 3, Таблиця 11).

Ефективність: папульозно-пустульозне акне – місцева терапія проти місцевої терапії

	Плацебо/ розчинник (v)	БП	Азелаїнов а кислота (aa)	Адапален (a)	Ізотретиноїн (i)	Третиноїн (t)
БП	БП > v РД 1	X	БП = aa РД 2	БП = a РД 2	БП > i РД 3	не сумісний РД 4
Азелаїнова кислота (aa)	aa > v РД 1	БП = aa РД 2	X	aa = a РД 4	ne	ne
Адапален (a)	a > v РД 1	БП = a РД 2	aa = a РД 4	X	i = a РД 4	a = t РД 2
Ізотретиноїн (i)	i > v РД 1	БП > i РД 3	ne	i = a РД 4	X	i = t РД 4
Третиноїн (t)	t > v РД 1	не сумісний РД 4	ne	a = t РД 2	i = t РД 4	X

a: адапален; aa: азелаїнова кислота; БП: бензоїлу пероксид; i: ізотретиноїн; РД: рівень доказовості; ne: без доказів; t: третиноїн; v: плацебо/розчинник.

Ефективність адапалену дорівнює ефективності третиноїну^{97-106, 146} (РД 2) та ізотретиноїну¹⁰⁷ (РД 4). Ефективність третиноїну дорівнює ефективності ізотретиноїну¹⁰⁸ (РД 4).

Місцева монотерапія антибіотиками не рекомендується через ризик виникнення резистентності до антибактеріальних препаратів, і тому надалі не розглядається в цьому розділі; будь ласка, зверніться до таблиці результатів індивідуальних тестувань.

7.2.1.3. Місцева монотерапія проти місцевих фіксованих комбінацій (БП/ кліндаміцин, БП/ адапален, третиноїн/ ізотретиноїн, еритроміцин/ цинк)

Комбінація адапалену та БП проти ЗУ показує кращу ефективність у порівнянні з самим адапаленом^{50, 51, 60, 88} (РД 1) і більше або дорівнює самому БП^{50, 51, 60, 88} (РД 3, Таблиця 12).

Комбінація кліндаміцину та БП показує кращу ефективність проти ЗУ у порівнянні з самим БП^{54-56, 58, 93, 109, 111, 112, 136, 147} (РД 1) або з самим кліндаміцином^{54-56, 58, 93, 136, 147} (РД 1, Таблиця 12).

Ефективність: папульозно-пустульозне акне – комбінація місцевих препаратів проти місцевої терапії/ комбінації

	БП	Еритромі цин (e)	Адапален (a)	Ізотрети ноїн(i)	Кліндаміц ин (c)	Третиної н (t)	Клінда міцин - БП (с- БП)
Кліндаміцин - БП (с-БП)	с-БП > БП РД 1	ne	с-БП > a РД 4	ne	с-БП > c РД 1	ne	X
Адапален - БП (а-БП)	а-БП ≥ БП РД 3	ne	а-БП > a РД 1	ne	ne	ne	с-БП = а-БП РД 4
Ізотретиноїн - еритроміцин (ie)	ne	ie = e РД 3	ne	ie > i РД 3	ne	ne	ne

	БП	Еритроміцин (e)	Адапален (a)	Ізотретиноїн (i)	Кліндаміцин (c)	Третиноїн (t)	Кліндаміцин - БП (с-БП)
Третиноїн - еритроміцин (te)	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ne
Цинк - еритроміцин (ze)	ne	не сумісний РД 4	ne	ne	ze > c РД 4	ne	ne

a: адапален; БП: бензоїлу пероксид; c: кліндаміцин; e: еритроміцин; i: ізотретиноїн; РД: рівень доказовості; ne: без доказів; t: третиноїн; z: цинк.

Комбінація адапалену та БП проти ЗУ показує рівну ефективність до комбінації кліндаміцину та БП¹¹³ (РД 4, Таблиця 12).

Комбінація еритроміцину та ізотретиноїну проти ЗУ показує більшу ефективність у порівнянні із ізотретиноїном⁶⁶ (РД 3) та дорівнює еритроміцину⁶⁶ (РД 3, Таблиця 12).

Не було проведено жодного тестування для порівняння комбінації еритроміцину та третиноїну з окремими препаратами.

Немає достатніх доказів на користь додаткової переваги від додавання місцево цинку до зовнішньо застосованого еритроміцину.^{148, 149} (РД 3, Таблиця 12).

7.2.1.4. Місцева монотерапія проти системної монотерапії

Не було проведено порівняльних досліджень впливу місцевих ретиноїдів порівняно із системним лікуванням.

Системне лікування загалом вважається більш ефективним, ніж місцеве, однак, ці дані не можуть бути підтверджені включеними дослідженнями.

З усіх порівнянь місцевої терапії та системного лікування антибіотиками, три випробування показали перевагу місцевої монотерапії,¹⁵⁰⁻¹⁵² десять показали таку ж саму ефективність^{80, 127, 128, 153-159} і тільки три показали високу ефективність системної терапії^{81, 160, 161} (Таблиця 13). Проте, не завжди можна було порівняти визначення ступеня тяжкості форм акне, критеріїв включення і методології випробувань.

Докази допускають, що ефективність не підвищується за рахунок переходу від місцевого до системного лікування антибіотиками. Замість цього повинні бути розглянуті комбінації місцевого та системного лікування.

7.2.1.5. Системна монотерапія проти комбінації місцевої та системної терапії

Усі включені випробування, що комбінували місцеву терапію із системним застосуванням антибактеріальних засобів, показали незначну тенденцію до збільшеної ефективності порівняно з комбінованою терапією.

Таблиця 13

Ефективність: папульозно-пустульозне акне – місцева терапія проти системної терапії

	Сист. ізотретиноїн/ кліндаміцин/ еритроміцин/ лімециклін	Сист. тетрациклін (st)	Міноциклін (m)	Доксициклін (d)
БП	ne	ne	БП = m РД 3	d > БП РД 4
Азелаїнова кислота (aa)	ne	st ≥ aa РД 3	ne	ne

	Сист. ізотретиноїн/ кліндаміцин/ еритроміцин/ лімециклін	Сист. тетрациклін (st)	Міноциклін (m)	Доксициклін (d)
Кліндаміцин (c)	ne	c = st РД 1	c ≥ m РД 3	ne
Еритроміцин + цинк (ez)	ne	ez > st РД 3	ez > m РД 4	ne
Еритроміцин (e)	ne	e > st РД 3	ne	ne
Лок. тетрациклін (tt)	ne	st ≥ tt РД 3	ne	ne

aa: азелаїнова кислота; БП: бензоїлу пероксид; c: кліндаміцин; d: доксициклін; e: еритроміцин; РД: рівень доказовості; m: міноциклін; ne: без доказів; t: тетрациклін; z: цинк.

Комбінація системного доксицикліну з адапаленом для місцевого застосування показала тенденцію до кращої ефективності у порівнянні із самим доксицикліном¹⁶² (РД 4). Адапален у поєднанні з БП та системним доксицикліном показав кращу комбінацію у порівнянні з самим доксицикліном¹¹⁵ (РД 3, Таблиця 14).

Комбінація лімецикліну та адапалену показує кращу ефективність у порівнянні із монотерапією лімецикліном¹⁶³ (РД 4, Таблиця 14).

Таблиця 14

Ефективність: папульозно-пустульозне акне – системна терапія проти системної монотерапії /комбінація системної та місцевої терапії

	Сист. ізотретиноїн (si)	Кліндаміцин (c)	Сист. тетрациклін (st)	Лімециклін (l)	Доксициклін (d)
Доксициклін + лок. адапален (d-a)	ne	ne	ne	ne	d-a = d РД 4
Доксициклін + лок. адапален + БП (d-a-БП)	ne	ne	ne	ne	d-a-БП > d РД 3
Міноциклін + азелаїнова кислота (m-aa)	m-aa = si РД 4	ne	ne	ne	ne
Сист. тетрациклін + лок. тетрациклін (st-tt)	ne	ne	st-tt > st РД 4	ne	ne
Тетрациклін + лок. адапален (t- ta)	si > t-ta РД 4	ne	ne	ne	ne
Лімециклін + адапален (l-a)	ne	ne	ne	l-a > l РД 4	ne

a: адапален; aa: азелаїнова кислота; БП: бензоїлу пероксид; c: кліндаміцин; d: доксициклін; РД: рівень доказовості; l: лімециклін; m: міноциклін; ne: без доказів; t: тетрациклін.

7.2.1.6. Системна монотерапія проти іншої системної монотерапії

Не було проведено тестувань для порівняння системного ізотретиноїну та монотерапії із системними антибіотиками.

Ізотретиноїн для системного застосування показує таку саму ефективність проти ЗУ, як і міноциклін плюс азелаїнова кислота¹⁶⁴ (РД 4). Проте, початок дії ізотретиноїну був швидшим (Таблиця 14).

Ізотретиноїн для системного застосування показує більш високу ефективність у порівнянні з тетрацикліном плюс адапаленом¹⁶⁵ (РД 4, Таблиця 14).

Міноциклін¹⁶⁶ (РД 3) та тетрациклін¹⁶⁷ (РД 3) обидва показали кращу ефективність у порівнянні з цинком.

З наявних даних дуже складно робити висновки щодо відмінностей в ефективності між антиандрогенами.

Етинілестрадіол та ципротеронацетат (ЕЕ-СРА) показують кращу ефективність у порівнянні з етинілестрадіолом та левоноргестрелом (ЕЕ-LG)¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ (РД 2).

ЕЕ-СРА показує таку саму ефективність, як і етинілестрадіол та дезогестрел (ЕЕ-DG)¹⁷¹⁻¹⁷⁴ (РД 4).

Етинілестрадіол та хлормадіон (ЕЕ-СМ) показують вищу ефективність у порівнянні з ЕЕ-LG¹⁷⁵ (РД 4).

Етинілестрадіол та дроспіренон (ЕЕ-DR) показують таку саму ефективність, як і етинілестрадіол та норгестімат (ЕЕ-NG)¹⁷⁶ (РД 3).

ЕЕ-DG показує таку саму ефективність, як і ЕЕ-LG¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ (РД 3). Проте, це може залежати від застосованого дозування.

Дані, що порівнюють пероральні контрацептиви із терапією антибіотиками для системного застосування є мізерними та суперечливими: міноциклін показує таку саму ефективність, як і ЕЕ-СРА¹⁸⁰ (РД 4), тоді як ЕЕ-СРА показує вищу ефективність у порівнянні з тетрацикліном (РД 3). Комбінування ЕЕ-СРА і тетрацикліну не показує вищої ефективності у порівнянні із самим ЕЕ-СРА¹⁸¹ (РД 3, Таблиця 15).

Таблиця 15

Ефективність: папульозно-пустульозне акне – контрацептиви в порівнянні з антибіотиком для системного застосування

	Тетрациклін (t)	Лімециклін (l)	Міноциклін (m)
ЕЕ-СРА	ЕЕ-СРА > t РД 3	ne	ЕЕ-СРА = m РД 4
ЕЕ-СРА + тетрациклін	ЕЕ-СРА + t > t РД 3	ne	ne

ЕЕ-СРА: етинілестрадіол та ципротеронацетат; РД: рівень доказовості; l: лімециклін; m: міноциклін; ne: без доказів; t: тетрациклін.

7.2.1.7. Лазерне та світлове опромінення

Опромінення світлом в блакитному діапазоні спектра має кращу ефективність проти ЗУ/тотального ураження (ТУ) у порівнянні із плацебо^{182, 183} (РД 3).

Є суперечливі дані щодо ефективності червоного світла у порівнянні із плацебо.

Існує недостатньо доказів щодо ефективності всіх інших світлових та лазерних втручань у порівнянні із плацебо.

Стандартизований протокол лікування і широко поширений клінічний досвід досі відсутні.

7.2.2. Переносимість / безпека

Для того, щоб визначити, чи дійсно профіль безпеки і переносимості є «кращий», були взяті до уваги кількість вибулих через побічні ефекти, а також частота, значимість та тяжкість побічних ефектів. Крім того, була виконана індивідуальна загальна оцінка.

7.2.2.1. Місцева монотерапія

Дані щодо азелаїнової кислоти (15% або 20%) показують тенденцію до кращого профілю переносимості/безпеки у порівнянні з БП (5%)^{86, 95, 144} (РД 3), адапаленом⁸⁶ (РД 4) для місцевого застосування та третиноїном⁴⁵ (РД 4). Відсутні дані для порівняння ізотретиноїну (Таблиця 15).

БП має такий самий профіль переносимості/безпеки, як і ретиноїди для місцевого застосування (адапален^{50, 51, 86-88} РД 4, ізотретиноїн⁴⁹ РД 4 та третиноїн^{89-91, 145} РД 4). Менша концентрація БП показує тенденцію до кращого профілю переносимості/безпеки (Таблиця 15).

Серед ретиноїдів для зовнішнього застосування, адапален (РД 4) показує кращий профіль переносимості/безпеки ніж ізотретиноїн (РД 4) та третиноїн (РД 4) (Таблиця 15).

Дані щодо безпеки та переносимості комбінованої терапії із місцевим застосуванням антибіотиків не були описані, так як антибіотики не рекомендуються місцево в якості монотерапії.

Таблиця 16

Безпека/переносимість: папульозно-пустульозне акне

	БП	Азелаїнова кислота (aa)	Адапален (a)	Ізотретиноїн (i)	Третиноїн (t)
БП	X	aa > БП РД 3	БП = a РД 4	БП = i РД 4	БП = t РД 4
Азелаїнова кислота (aa)	aa > БП РД 3	X	aa > a РД 4	ne	aa > t РД 4
Адапален (a)	БП = a РД 4	aa > a РД 4	X	a > i РД 4	a > t РД 4
Ізотретиноїн (i)	БП = i РД 4	ne	a > i РД 4	X	i > t РД 4
Третиноїн (t)	БП = t РД 4	aa > t РД 4	a > t РД 4	i > t РД 4	X

a: адапален; aa: азелаїнова кислота; БП: бензоїлу пероксид; i: ізотретиноїн; РД: рівень доказовості; ne: без доказів; t: третиноїн.

7.2.2.2. Місцева комбінована терапія

Комбінація БП та кліндаміцину під час лікування ЗУ показує схожий профіль переносимості/безпеки, як і монотерапія з БП^{54-56, 58, 93, 109, 111, 112, 136, 147} (РД 1) та нижчий профіль за монотерапію тільки з кліндаміцином (РД 3, Таблиця 16).

Окремо БП показує кращий профіль переносимості/безпеки у порівнянні з комбінацією БП та адапалену^{50, 51, 88} (РД 3), у той час, як профіль переносимості/безпеки у адапалена є не нижчий^{50, 51, 88} (РД 4, Таблиця 16).

Комбінація еритроміцину та ізотретиноїну має такий самий профіль переносимості/безпеки, як і окремо еритроміцин, або ізотретиноїн⁶⁶ (РД 4, Таблиця 16).

Комбінація БП та кліндаміцину показує кращий профіль переносимості/безпеки, у порівнянні з комбінацією БП та адапалену¹¹³ (РД 4).

Таблиця 17

Безпека/переносимість: папульозно-пустульозне акне – місцевої комбінації проти монотерапії, або комбінованої терапії

	БП	Еритроміцин (e)	Адапален (a)	Ізотретиноїн (i)	Кліндаміцин (c)	Третиноїн (t)	Кліндаміцин-БП (с-БП)
Кліндамі	с-БП =	ne	с-БП > a	ne	с > с-БП	ne	X

	БП	Еритроміцин (e)	Адапален (a)	Ізотретиноїн (i)	Кліндаміцин (c)	Третиноїн (t)	Кліндаміцин-БП (c-БП)
цин-БП (c-БП)	БП РД 1		РД 4		РД 3		
Адапален-БП (a-БП)	БП > a-БП РД 3	ne	$a \geq a\text{-БП}$ РД 4	ne	ne	ne	c-БП > a-БП РД 4
Ізотретиноїн-еритроміцин (ie)	ne	ie = e РД 4	ne	ie = i РД 4	ne	ne	ne
Третиноїн-еритроміцин (ie)	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ne
Цинк-еритроміцин (ze)	ne	e > ze РД 4	ne	ne	ze = c РД 4	ne	ne

a: адапален; БП: бензоїлу пероксид; c: кліндаміцин; e: еритроміцин; РД: рівень доказовості; ne: без доказів.

7.2.2.3. Місцева монотерапія проти системної монотерапії

Місцеве лікування, як правило, призводить до ендемічних побічних ефектів, тоді як системний вплив, серед іншого, спричиняє побічну дію в основному на шлунково-кишковий тракт. Тому важко точно порівняти місцеві і системні схеми лікування з точки зору безпеки / переносимості препарату.

В ході випробувань щодо порівняння місцевої та системної терапії, ступінь відмови через побічні ефекти, яка пов'язана з препаратами, вище у групах, що застосовували місцеві препарати, ніж у групах системного лікування (місцево 24 пацієнти проти системних 11 пацієнтів / 11 випробувань,^{127, 128, 151-154, 157-160, 184, 185} що дає можливість припустити аналогічний розподіл пацієнтів при системній та місцевій схемі).

У ході шести випробувань не представлено інформації щодо вибулих пацієнтів.^{80, 81, 150, 155, 156, 161}

З наявними доказами не можна зробити жодного обґрунтованого висновку, проте, немає ніяких очевидних переваг між системним та місцевим лікуванням.

7.2.2.4. Антибіотики для системного застосування проти антибіотиків для системного застосування

Як показують включені дослідження, не можна зробити однозначний висновок, яке саме лікування антибіотиками має кращий профіль безпеки / переносимості.

Починаючи з 1966 і до 2003 року Smith та Leyden¹⁸⁶ провели системний огляд, де продемонстрували аналіз тематичних звітів про побічні дії після використання міноцикліну і доксицикліну. У результаті зроблено припущення, що використання доксицикліну може мати менше побічних наслідків, ніж міноцикліну. Були виявлені серйозніші побічні явища, що проявлялися під час лікування міноцикліном. Доксициклін, проте, призводив до світлочутливості, чого не спостерігалось з міноцикліном.

Огляд в пошуковій базі Cochrane 2003 р., проведений Garner зі співробітниками¹⁸⁷, не надав жодних чітких доказів щодо профілю безпеки міноцикліну і доксицикліну та підкреслив, що дебати ще не скінчились і що досі існує необхідність подальших доказів.

В Розділі 9.2 представлена інформація про вибір антибіотика для системного застосування.

Лікування із застосуванням антиандрогенів

Включені дослідження не дозволяють зробити жодного чіткого порівняння профілів безпеки / переносимості антиандрогенів з іншими схемами системного лікування. Оцінка для порівняння профілю безпеки різних антиандрогенів виходить за рамки даних нормативів. Для використання антиандрогенів необхідно враховувати відповідні аспекти безпеки, такі як ризик тромбозу.

Системне лікування із застосуванням ізотретиноїну

Включені дослідження не дозволяють зробити жодного чіткого порівняння профілів безпеки / переносимості ізотретиноїну з іншими схемами системної терапії. (Для ознайомлення з обговоренням послаблення дії ізотретиноїну див. Розділ 9.5.) (Таблиця 17).

Таблиця 18

Безпека / переносимість: папульозно-пустульозне акне – місцева терапія проти системної монотерапії / комбінації місцевої та системної терапії

	Сист. ізотретиноїн (si)	Кліндаміцин (c)	Сист. тетрациклін (st)	Лімециклін (l)	Доксициклін (d)
Доксициклін + лок. адапален (d-a)	ne	ne	ne	ne	d-a = d РД 4
Доксициклін + лок. адапален + БП (d-a-БП)	ne	ne	ne	ne	d-a-БП = d РД 4
Міноциклін + азелаїнова кислота (m-aa)	m-aa > si РД 4	ne	ne	ne	ne
Сист. тетрациклін + лок. Тетрациклін (st-tt)	ne	ne	st-tt = st РД 4	ne	ne
Тетрациклін + лок. адапален (t-ta)	ne	ne	ne	ne	ne
Лімециклін + адапален (l-a)	ne	ne	ne	l > l-a РД 4	ne

a: адапален; БП: бензоїлу пероксид; c: кліндаміцин; d: доксициклін; l: лімециклін; РД: рівень доказовості; m: міноциклін; ne: без доказів; t: тетрациклін.

7.2.3. Уподобання пацієнтів / доцільність

Split-face дослідження свідчать про більше уподобання пацієнтів на користь адапалену, ніж третиноїну^{188, 189} (РД 3).

7.2.4. Інші міркування

Подальше обговорення питання щодо застосування ізотретиноїну в якості пріоритетного засобу для лікування важкої форми папульозно-пустульозного акне представлено в Розділі 9.3.

Експертна група впевнена, що ефективність, продемонстрована у ході клінічної практики, була найвищою при системному використанні ізотретиноїну, хоча частково це може бути підтверджено тільки за рахунок опублікованих даних. Проте, рівень доза-ефект, частота рецидивів

після лікування та фармакоеконімічні розрахунки віддають значно більшу перевагу ізотретиноїну для системного застосування.

7.3. Висновки

Було встановлено, що досягнуто кращої ефективності проти ЗУ при застосуванні комбінацій фіксованих доз БП плюс адапален і БП плюс кліндаміцин, ніж при застосуванні місцевої монотерапії.

Монотерапія з азелаїновою кислотою, БП або місцево ретиноїдами показала схожу ефективність.

Системна монотерапія із застосуванням антибіотиків не демонструє переваги місцевого лікування, тому завжди краще застосовувати комбінацію системної терапії агентом для місцевого застосування.

При важких випадках рекомендується системне лікування із застосуванням ізотретиноїну, так як він показав дуже високу ефективність в ході клінічної практики.

Наявних даних щодо безпеки і переносимості цього лікування вкрай мало, і їх недостатньо, щоб застосовувати його в якості первинної основи для розробки рекомендацій по лікуванню.

Нестача стандартизованих протоколів, досвіду і даних клінічних випробувань означає, що немає достатніх доказів, щоб рекомендувати лікування папульозно-пустульозного акне за допомогою лазера та інших джерел світла, окрім синього.

VIII. Лікування вузлового / конглобатного акне

8.1. Рекомендації щодо лікування вузлового / конглобатного акне^{*,†}

Висока ступінь рекомендації
Для лікування конглобатного акне настійно рекомендується пероральна монотерапія ізотретиноїном
Середня ступінь рекомендації
Для лікування конглобатного акне можуть бути рекомендовані антибіотики для системного застосування у комбінації з адапаленом
Низька ступінь рекомендації
Пероральні антиандрогени у комбінації з пероральними антибіотиками можуть розглядатися для лікування конглобатного акне ^{‡,§} Антибіотики для системного застосування у комбінації з адапаленом, БП, або у комбінації з фіксованою дозою адапален - БП можуть розглядатися для лікування вузлового / конглобатного акне
Негативна рекомендація
Місцева монотерапія не рекомендується для лікування конглобатного акне Пероральні антибіотики як монотерапія не рекомендуються для лікування конглобатного акне Пероральні антиандрогени як монотерапія не рекомендуються для лікування конглобатного акне Штучне УФО не рекомендується для лікування конглобатного акне Видиме світло як монотерапія не рекомендується для лікування конглобатного акне
Відкрита рекомендація
Через відсутність достатніх доказів, на даний час не представляється можливим дати рекомендацію на користь або проти лікування конглобатного акне за допомогою ІО та лазера Хоча ФДТ є ефективною при лікуванні середнього вузлового / конглобатного акне її не можна рекомендувати через відсутність стандартних схем лікування, які забезпечують сприятливий профіль гострої негативної реакції Можливе застосування обмежень, які можуть вимагати використання в якості першої лінії терапії рекомендації меншої сили (наприклад, фінансові ресурси / обмеження у відшкодуванні витрат, законодавчі обмеження, доступність, ліцензування препаратів)

* Можуть застосовуватися обмеження, що вимагає застосування лікування з меншою силою рекомендації ніж перша лінія терапії (наприклад, фінансові ресурси / ліміт відшкодування, правові обмеження, доступність, ліцензування лікарських засобів)

†Думка експертів: для початкової стадії лікування вузлового акне із застосуванням ізотретиноїну, можна розглядати також комбінацію з пероральними кортикостероїдами.

‡Доксициклін або лімециклін, обмежується періодом лікування у 3 місяці.

§Гормональні препарати та антиандрогени рекомендовані тільки для пацієнтів - жінок.

8.2. Аргументація

Загальні зауваження: Дуже мало включених випробовувань (описано нижче) було направлено безпосередньо на пацієнтів із конглобатною формою акне.

Як джерело непрямих доказів були долучені випробування за участю пацієнтів з папульозно-пустульозним акне; у якості відповідного параметра результату розглядався відсоток зменшення вузлів (NO) та кист (CY). Через загальну нестачу прямих даних, силу рекомендації було знижено для всіх розглянутих варіантів лікування.

8.2.1. Ефективність

Найвищою ефективністю при порівняннях була визначена різниця у $\geq 10\%$ (див. також Розділ 3.3.3).

8.2.1.1. Місцева монотерапія проти системної монотерапії

Системне лікування із застосуванням тетрацикліну має кращу ефективність проти вузлів / кист (NO/CY), у порівнянні із місцевим застосуванням кліндаміцину¹⁵³ (РД 3).

Системне лікування із застосуванням тетрацикліну показує таку саму ефективність проти NO/CY, як і азелаїнова кислота¹⁵⁵ (РД 3).

8.2.1.2. Системна монотерапія проти системної монотерапії

Було проведено вісім досліджень, в яких порівнювали різні схеми дозувань системного ізотретиноїну. Більшість з них використовували 0,5 мг/кг маси тіла в якості компаратора. При цьому дозуванні середнє зменшення NO/CY склало близько 70%.¹⁹¹⁻¹⁹⁸

Ізотретиноїн для системного застосування показує вищу ефективність проти NO/CY у порівнянні із міноцикліном¹⁹⁹ для системного застосування (РД 4), або тетрацикліном²⁰⁰ для системного застосування (РД 3, Таблиця 19).

Ізотретиноїн для системного застосування показує таку саму ефективність проти NO/CY, як і міноциклін для системного застосування у поєднанні з місцевим застосуванням азелаїнової кислоти¹⁶⁴ (РД 4, Таблиця 19).

Ізотретиноїн для системного застосування продемонстрував таку саму ефективність проти глибоких ЗУ (непрямий доказ), як і тетрациклін для системного застосування у поєднанні з адапаленом¹⁶⁵ для системного застосування (РД 4).

Додавання кліндаміцину для системного застосування і адапалену до ізотретиноїну для системного застосування не забезпечує більш високу ефективність у порівнянні із монотерапією ізотретиноїном²⁰¹ (РД 4, Таблиця 19).

Таблиця 19

Ефективність: вузлове/конглобатне акне

	Сист. тетрациклін (st)	Сист. ізотретиноїн (si)
Місцево кліндаміцин (tc)	st > tc РД 3	ne
Азелаїнова кислота (aa)	aa = st РД 3	ne
Системно міноциклін (sm)	ne	si > sm РД 4
Системно тетрациклін (st)	ne	si > st РД 3

	Сист. тетрациклін (st)	Сист. ізотретиноїн (si)
Азелаїнова кислота + міноциклін (aa-m)	ne	si = aa-m РД 4
Тетрациклін + адапален (t-a)	ne	si = t-a РД 4
Ізотретиноїн + кліндаміцин + адапален (i-c-a)	ne	si = i-c-a РД 4

a: адапален; aa: азелаїнова кислота; c: кліндаміцин; i: ізотретиноїн; РД: рівень доказовості; m: міноциклін; ne: без доказів; t: тетрациклін.

8.2.1.3. Лазер та лікування світлом

У зв'язку з тим, що даних бракує, неможливо дати рекомендації на користь, або проти лікування конглобатного акне із застосуванням ІО, лазера, або ФДТ.

8.2.2. Переносимість / безпека

Дивись також Розділ 7.2.2 про переносимість / безпеку лікувань папульозно-пустульозного акне.

Випробування, які спеціально досліджували конглобатне акне, дали дуже мало інформації, щоб порівняти різні варіанти лікування. Під час лікування із застосуванням ізотретиноїну майже всі пацієнти страждали від сухості шкіри і хейліту, в той час як антибіотики для системного застосування найчастіше викликали шлунково-кишкові побічні ефекти (РД 4).

8.2.3. Уподобання пацієнтів / доцільність

Відсутні докази щодо лікувальних уподобань пацієнтів, які страждають від вузлового акне.

8.2.4. Інші лікування

Для отримання коментарів по директиві ЕМЕА дивись також Розділ 9.3.

8.3. Висновки

Системне застосування ізотретиноїну демонструє більшу/рівну ефективність при лікуванні конглобатного акне, в порівнянні з антибіотиками для системного застосування у поєднанні з місцевою терапією. Група експертів вважає, що у клінічній практиці найбільшу ефективність при лікуванні конглобатного акне показав ізотретиноїн для системного застосування, хоча частково це може бути підтверджено тільки за рахунок опублікованих даних, так як не достатньо результатів про клінічні випробування при конглобатному акне.

На думку експертів, проблеми безпеки із використанням ізотретиноїну можна виправити, якщо належним чином розпочати лікування і уважно слідкувати за ним. Користь, отримана від ефективності лікування, поліпшення якості життя і запобігання утворення рубців, для пацієнта значно переважає негатив від побічних ефектів.

Даних, щодо лікування конглобатного акне іншими лікарськими засобами, на даний час не вистачає.

Існує нестача стандартних протоколів, досвіду і клінічних випробувань для лікування папульозно-пустульозного акне за допомогою лазерного та світлового опромінення, крім опромінення блакитною частиною спектру.

ІХ. Обговорення

9.1. Вибір ретиноїду для місцевого застосування

При виборі адапален має більшу перевагу перед третиноїном та ізотретиноїном.

9.1.1. Обговорення / висновки

Усі ретиноїди для місцевого застосування показують однакову ефективність проти ЗУ (див. Розділ 7.2.1.2), в той час, як проти НЗУ продемонстровані суперечливі результати (див. Розділ 6.2.1.2).

Серед ретиноїдів, адапален показує кращу переносимість / безпеку, ніж ізотретиноїн та третиноїн (див. Розділ 7.2.2).

Уподобання пацієнта схиляються до адапалену більше, ніж до третиноїну (див. Розділ 7.2.3).

9.2. Вибір антибіотика для системного застосування

Показано, що доксициклін та лімециклін мають більшу перевагу перед міноцикліном та тетрацикліном.

9.2.1. Обговорення

Загальний коментарій: на додаток до літератури, включеної в дані стандарти, був взятий до уваги Кокранівський огляд щодо ефективності і безпеки міноцикліну¹⁸⁷ та систематичний огляд Simonart та ін.²⁰²

9.2.2. Ефективність

Доксициклін, лімециклін, міноциклін та тетрациклін усі мають однакову ефективність проти ЗУ (див. Розділ 7.2.2.4).

Тетрациклін має тенденцію бути рівним, або перевищувати за ефективністю кліндаміцин^{203, 204} та еритроміцин²⁰⁵⁻²⁰⁷ (РД 4).

9.2.3. Переносимість / безпека

Включені дослідження не дозволяють зробити жодного чіткого висновку, застосування якого антибіотику має профіль кращої безпеки / переносимості.

Кокранівський огляд 2003 р. від Garner та ін.¹⁸⁷ не дає ніяких чітких додаткових доказів щодо профілів безпеки міноцикліну і доксицикліну. Аналіз показав відсутність істотних відмінностей у кількості виключень через побічні дії при порівнянні міноцикліну, доксицикліну, тетрацикліну або лімецикліну. В цілому, несприятлива реакція на лікарський засіб спостерігалась у 11,1% серед 1230 пацієнтів, які приймали міноциклін, у 13,1% серед 415 пацієнтів, які отримували тетрациклін або окситетрациклін і у 6,1% серед 177 пацієнтів, які отримували доксициклін.

Два аналізи із описаною несприятливою реакцією на лікарський засіб показали більш низькі показники випадків та зниження тяжкості реакцій від застосування доксицикліну у порівнянні з міноцикліном.^{186, 208}

9.2.4. Уподобання пацієнтів / доцільність

Доксициклін, лімециклін та міноциклін мають кращу доцільність, у порівнянні із тетрацикліном завдяки тому, що їх потрібно вводити менш часто. Кокранівський огляд від Garner та ін. додав одне випробовування, яке показало, що пацієнт більш уподобає до міноцикліну, ніж до тетрацикліну.¹⁸⁷

Найчастіші несприятливі реакції на лікарський засіб при застосуванні доксицикліну можна відкоригувати (для світлочутливих це захист від сонця і споживання води при запаленні стравоходу), тоді як з найбільш властивими побічними ефектами при застосуванні моноцикліну (гіперчутливість, порушення функції печінки, синдром вовчака) це вдається не так легко.²⁰⁹

Фототоксичність доксицикліну залежить від дозування та інтенсивності сонячного світла.^{210, 211}

Є небагато інформації щодо частоти несприятливих реакцій на лікарський засіб із застосуванням лімецикліну, як повідомляється. Його фототоксичність нижча, ніж при використанні доксицикліну, а його профіль безпеки такий самий, як і в тетрацикліну.^{209, 212}

9.2.5. Інші міркування

Використання кліндаміцину для системного застосування для лікування акне, як правило, не рекомендується, так як цей варіант лікування слід зберігати при тяжких інфекціях.

9.2.6. Висновки

Показано однакову ефективність при застосуванні доксицикліну, лімецикліну та міноцикліну.

Тетрациклін має меншу доцільність і нижче уподобання пацієнта, порівняно з доксицикліном, міноцикліном і лімецикліном.

Більш важкі реакції на ліки спостерігались під час лікування з використанням міноцикліну, у порівнянні з доксицикліном, лімецикліном та тетрацикліном.

9.3. Обговорення дози ізотретиноїну

Фактичні дані щодо оптимального дозування, в тому числі й сумарного, є рідкими і частково суперечливі. У більшості досліджень більш високі дози призвели до кращого та швидкого відгуку, але в той же час мали менш позитивні профілі безпеки / переносимості. Спроби визначити сумарну дозу, необхідну для отримання оптимальної відповіді на терапію, і з низькою частотою рецидивів, поки не дали достатніх даних для коректної рекомендації. Наступні рекомендації більше засновані на думці експертів, ніж на існуючих опублікованих дослідженнях.

Для тяжкої форми папульозно-пустульозного акне / помірного вузлового акне може бути рекомендоване дозування ізотретиноїну для системного застосування 0,3–0,5 мг/кг.
 Для конглобатного акне може бути рекомендоване дозування ізотретиноїну для системного застосування $\geq 0,5$ мг/кг.
 Тривалість терапії повинна становити не менше 6-ти місяців.
 У разі незадовільної відповіді період лікування може бути продовжений.

9.4. Обговорення щодо перорального ізотретиноїну з урахуванням директиви ЕМЕА

Нинішня Європейська Директива для призначення перорального ізотретиноїну за показаннями відрізняється від рекомендацій, наданих у цих нормативах.

Директива ЄС стверджує: «ізотретиноїн перорально слід використовувати тільки при важких формах акне, вузлових і конглобатних акне, які раніше піддавались, або зовсім не реагують на відповідні антибіотики і місцеву терапію».²¹³ З цього випливає логічний висновок, що його тепер не можна використовувати, як лінію першої терапії.

Після майже трьох десятиліть досвіду з пероральним ізотретиноїном, опубліковані дані і думка багатьох експертів, в тому числі авторів посібника ЄС з акне, підтримує розгляд ізотретиноїну для системного застосування в якості терапії першого вибору для лікування важкої форми папульозно-пустульозного акне, помірної вузлової і важкої вузлової / конглобатної форми акне.^{11, 214-216} У написаних кілька років тому рекомендаціях з лікування акне зазначено, що пероральний ізотретиноїн краще використовувати «раніше, ніж пізніше».²¹⁷ Добре відомо, що швидке зниження запалення акне може запобігти виникненню клінічних рубцювань і психологічних ускладнень, що значно покращує якість життя і знижує ризик депресії.^{218, 219} Відстрочка застосування ізотретиноїну, який офіційна група визнає як найбільш ефективний засіб для лікування важких форм акне, являє собою серйозну етичну проблему. Хоча порівняльні випробування відсутні, клінічний досвід підтверджує, що частота рецидивів після лікування ізотретиноїном є найнижчою серед усіх доступних методів лікування.

На жаль, Європейська Директива дійшла до іншого висновку, хоча і не мала підкріплених переконливих доказових даних. Теоретично, в країнах ЄС лікарі можуть призначати препарати, типу перорального ізотретиноїну, згідно з їх професійним досвідом. Проте, в разі виникнення будь-яких проблем зі здоров'ям, вони можуть бути відповідальними, якщо не змогли прослідити за дотриманням рекомендованого приписаного лікування.²²⁰

З багатьох причин, ізотретиноїн для системного застосування слід вважати засобом першого вибору для лікування важких форм акне: клінічна ефективність, профілактика рубцювання і швидке поліпшення якості життя пацієнта.

Рекомендації ЕМЕА включають в себе наступні пункти:

1. Починати з дозування 0,5 мг/кг щоденно.
2. Не рекомендовано для пацієнтів молодше 12-ти років.
3. Слідкувати за лабораторними показниками, в першу чергу за ферментами печінки і ліпідами, до початку лікування, через 1 місяць після початку лікування та кожні 3 місяці після цього.
4. Уникати лазерного лікування, пілінгу та воскової епіляції якнайменш протягом 6-ти місяців після припинення лікування.

Група з Європейських рекомендацій погоджується з цими рекомендаціями ЕМЕА, хоча експерти припускають, що віковий ліміт не менше 12-ти років (пункт 2) не є обов'язково протипоказаним для використання ізотретиноїну, а також вони не виявили будь-яких доказів, які б

підтверджували якийсь ризик від воскової епіляції або пілінгу протягом принаймні 6-ти місяців після лікування ізотретиноїном (пункт 4).²²⁰

9.5. Обговорення ізотретиноїну і ризик депресії

Не проводився пошук літератури з метою оцінки ризику депресії під час лікування ізотретиноїном. Для того, щоб конкретно оцінити цю проблему на рівні доведених фактів, дані, представлені у включених дослідженнях були доповнені систематичним оглядом від Marqueling зі співавторами.²²¹ Вони повідомили, що рівень депресії серед користувачів ізотретиноїну становив від 1% до 11% в різних випробуваннях, які мають аналогічні показники в контрольних групах з пероральним антибіотиком. В цілому, дослідження, які порівнюють депресивний стан до і після лікування, не показали статистично значущого збільшення діагнозу депресії або депресивних симптомів. Більш того деякі продемонстрували тенденцію до меншої кількості або до менш тяжких депресивних симптомів після лікування ізотретиноїном. Це зниження були особливо помітно серед хворих із попереднім аналізом даних при помірному або клінічному діапазоні депресії. Не було повідомлено про будь-яку кореляцію між використанням ізотретиноїну і суїцидальною поведінкою, хоча тільки одне ретроспективне дослідження представило дані по цій темі. Сучасна література не підтримує причинний зв'язок між застосуванням ізотретиноїну і депресією; проте, існують серйозні обмеження на численні випробування. Наявні дані із суїцидальної поведінки під час лікування ізотретиноїном є недостатніми для встановлення значимого причинного зв'язку. Попередні симптоми депресії повинні обов'язково бути вказані в історії хвороби будь-якого пацієнта перед початком курсу лікування із застосуванням ізотретиноїну, або інших медикаментів. Пацієнти повинні бути проінформовані про можливий ризик депресії та суїцидальної поведінки.

9.6. Ризик розвитку стійкості до антибіотиків

Перші відповідні зміни чутливості *P. acnes* до антибіотиків спостерігалися в США незабаром після початку місцевого застосування еритроміцину і кліндаміцину. Молекулярна основа стійкості, через мутації у кодуванні генів 23S і 16S рРНК є широко поширеною.²²² Проте, розвиток штамів із неідентифікованими мутаціями дозволяє припустити, що у *P. acnes* розвиваються нові механізми стійкості.²²² Комбінована стійкість до кліндаміцину та еритроміцину є набагато більш поширеною (найвищий показник поширеності – 91% в Іспанії), ніж стійкість до тетрацикліну (найвищий показник поширеності – 26% у Великобританії).²²³ Переконаливо доведено, що використання місцевих антибіотиків може призвести до стійкості на оброблених ділянках шкіри, в той час як пероральні антибіотики можуть призвести до резистентності симбіотичної флори на всіх ділянках тіла.²²⁴ Стійкість зустрічається частіше у пацієнтів із помірною та тяжкою формами акне в країнах з високим рівнем амбулаторних продажів антибіотиків.²²⁵ Стійкість поширюється в основному тактильним шляхом від людини до людини, і тому резистентні штами часто зустрічаються серед лікуючих лікарів, сім'ї та друзів.^{10, 222, 223} Хоча деякі дані вказують на те, що резистентні штами зникають після припинення лікування антибіотиками,²²⁶ інші результати свідчать, що резистентність зберігається і може бути швидко відновлена.²²⁷

З'являється все більше число повідомлень про системні інфекції, викликані резистентними *P. acnes* серед пацієнтів, які не страждають на акне, наприклад після операції. Крім того, було описано передачу факторів, які обумовлюють резистентність інших бактерій (окрім *P. acnes*).^{82, 228} Хоча використання антибіотиків серед пацієнтів, які страждають від акне, здається пов'язане із підвищеним ризиком розвитку інфекції верхніх дихальних шляхів, справжня клінічна значимість цих результатів вимагає подальшого вивчення.

Були суперечки, що швидше за все, вплив стійкості зменшує клінічну ефективність схем лікування на основі антибіотика на рівень нижче норми, що була б у пацієнтів з повністю сприйнятливою флорою.^{223, 229} Деякі випробування виявили чіткий зв'язок між стійкістю *P. acnes* до відповідного антибіотика і поганою терапевтичною відповіддю.^{223, 229} Було доведено поступове зниження ефективності місцевого застосування еритроміцину під час клінічних випробувань терапевтичного втручання для лікування акне, що, ймовірно, пов'язано з розвитком

пропіонібактерій, стійких до антибіотиків.²³⁰ На відміну від цього, ще не було доведено зменшення ефективності перорального тетрацикліну, або місцевого кліндаміцину протягом останніх декількох десятиліть.^{165, 202, 230}

Вивчення стійкості *P. acnes* висунули на перший план необхідність розробки нормативів лікування для обмеження використання антибіотиків, щоб зменшити появу резистентних штамів. З цього витікає, що використання антибіотиків для системного застосування необхідно обмежити (як показання, так і тривалість), а також слід уникати монотерапії із місцевим застосуванням антибіотиків. Інші рекомендації включають більш жорсткі заходи контролю перехресного зараження під час оцінки акне в клініці, і при комбінації будь-якої місцевої/системної терапії антибіотиками з бактерицидними агентами широкого спектру дії, наприклад БП.^{10, 27, 223}

Х. Підтримуюча терапія

Цей розділ базується тільки на думці експертів і оповідальному огляді літератури. Дані рекомендації не були отримані шляхом систематичного пошуку літератури з формалізованої погоджувальної конференції.

Ураження акне рецидивує протягом багатьох років, і тому на даний час вважається хронічним захворюванням. Було доказано, що кількість мікрокомедонів значно зменшується під час терапії, але відновлюється майже відразу ж після припинення місцевого застосування ретиноїдів. Отже, стратегія для лікування акне на сьогодні включає в себе фазу індукції з подальшою фазою підтримки, і далі – дотримання додаткового лікування і/або косметичних процедур. Таким чином, підтримуючу терапію, направлену на зменшення ймовірності рецидиву видимих уражень, слід розглядати як частину рутинного лікування акне. Проте, важливо підкреслити відсутність тлумачень, пов'язаних з цією темою. Є одним із можливих тлумачень наступне: «Підтримуюча терапія може бути визначена як регулярне використання відповідних терапевтичних засобів для забезпечення того, щоб акне залишалася в стадії ремісії».

З 1973 року було чітко показано, що після контрольованої фази інтервенції пероральними антибіотиками і третиноїном для місцевого застосування, пацієнти, що продовжували застосовувати ретиноїд місцево під час контрольованої підтримуючої фази, переживали значно меншу частоту рецидивів.

На даний час було проведено кілька контрольованих досліджень з ретиноїдами для місцевого застосування, щоб показати цінність підтримуючої терапії. Під час цих тестувань місцеві ретиноїди зменшили кількість і запобігли розвитку мікрокомедонів при акне різного ступеня тяжкості.

На сьогоднішній день лікування адапаленом є найбільш вивченим в якості підтримуючої терапії акне після проведення чотирьох контрольованих випробувань (один на мікрокомедонах) і двох неконтрольованих досліджень.

Також були опубліковані одне клінічне дослідження з оцінки тазаротену і одне дослідження підтримуючої терапії з третиноїном після перорального тетрацикліну і місцевої терапії третиноїном. Під час усіх випробувань, крім одного (Bettoli зі співавторами²³² після пероральної терапії ізотретиноїну), була проведена оцінка монотерапії із місцевим застосуванням ретиноїдів після початкових 12-ти тижнів комбінованої терапії, до якої включили ретиноїди для місцевого застосування плюс пероральний або антибіотик для місцевого застосування. Більшість випробувань тривала 3-4 місяці (до 12-ти місяців) і показала значну тенденцію до подальшого поліпшення становища із місцевим застосуванням ретиноїдів і рецидив, коли пацієнти припиняли лікування. Це вказує на те, що довга тривалість підтримуючої терапії, ймовірно, буде корисною.

Також було проведено два відкритих дослідження із довгостроковим використанням адапалену,^{233, 234} що надало додаткові докази, які підтверджують концепцію підтримуючої терапії.²³⁵

Азелаїнова кислота для місцевого застосування є альтернативою ретиноїдам з метою підтримуючої терапії акне. Вона має високу ефективність і сприятливий профіль безпеки, що вигідно для довгострокової терапії.²³⁶

Для зменшення стійкості до антибіотиків не рекомендується тривала терапія антибіотиками в якості альтернативи ретиноїдам.

При необхідності антибактеріального ефекту рекомендується додавання БП до терапії із місцевим застосуванням ретиноїдів.

У майбутніх дослідженнях було б корисно представити дані про частку пацієнтів, які б змогли підтримувати певний рівень поліпшення (наприклад, 50% від початкового рівня).

Інші питання, які мають бути розглянуті, включають у себе створення стандартного визначення успішного підтримування, виявлення найбільш сприятливих груп пацієнтів для підтримуючої терапії та встановлення ідеального строку спостереження за пацієнтами.

Для успішного довгострокового лікування будь-яка підтримуюча терапія повинна бути переносимою, узгодженою зі способом життя пацієнта і зручною. Історія природи акне передбачає, що підтримуюча терапія повинна тривати від декількох місяців до декількох років в залежності від віку пацієнта. Поточні дослідження допоможуть визначити оптимальну тривалість терапії і, можливо, вдосконалити вибір пацієнта. Для деяких пацієнтів із вираженим запаленням, можливо, буде необхідним лікування із комбінацією ретиноїду для місцевого застосування та антибактеріальних препаратів. Це слід вивчити додатково.

Ознайомлення із патофізіологією акне може підвищити прихильність пацієнтів до підтримуючої терапії. Проте, психосоціальні переваги чистішої шкіри можуть бути найбільш вагомою причиною на користь підтримуючої терапії. Нарешті, також може бути корисно пояснювати пацієнтам, що акне часто є хронічним захворюванням, яке вимагає гострої і підтримуючої терапії, щоб запобігти стійкій ремісії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. European Dermatology Forum. 2011

1. Field M, Lohr KN. Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. National Academy Press, Washington, DC, 1990.
2. Cunliffe WJ. The Acnes. Martin Dunitz Ltd, London, 1989.
3. Cunliffe WJ, Shuster S. Pathogenesis of acne. *Lancet* 1969; 1: 685–687.
4. Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Ratterman J. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol* 1994; 130: 308–314.
5. Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris – the Leeds technique. *Br J Dermatol* 1984; 111: 83–92.
6. Orentreich N, Durr NP. The natural evolution of comedones into inflammatory papules and pustules. *J Invest Dermatol* 1974; 62: 316–320.
7. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy: a methodologic review. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 231–240.
8. Barratt H, Hamilton F, Car J, Lyons C, Layton A, Majeed A. Outcome measures in acne vulgaris: systematic review. *Br J Dermatol* 2009; 160: 132–136.
9. Witkowski JA, Parish LC. The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. *Clin Dermatol* 2004; 22: 394–397.
10. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: S1–S50.
11. Gollnick H, Cunliffe WJ, Berson D et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S1–S37.
12. Gollnick HPM, Finlay AY, Shear N. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 279–284.
13. O'brien SC, Lewis JB, Cunliffe WJ. The Leeds revised acne grading system. *J Dermatolog Treat* 1998; 9: 215–220.
14. Dreno B, Bodokh I, Chivot M et al. [ECLA grading: a system of acne classification for every day dermatological practice]. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 136–141.
15. Dreno B, Alirezai M, Auffret N et al. [Clinical and psychological correlation in acne: use of the ECLA and CADI scales]. *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134: 451–455.
16. Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS et al. Report of the Consensus Conference on Acne Classification. Washington, D.C., March 24 and 25, 1990. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 495–500.
17. Cook CH, Centner RL, Michaels SE. An acne grading method using photographic standards. *Arch Dermatol* 1979; 115: 571–575.
18. Pillsbury DM, Shelley WB, Kligman AM. Acne, acneform eruptions and rosacea. In Pillsbury DM, Shelley WB, Kligman AM, eds. *Dermatology*. Saunders, Philadelphia, 1956: 8004–8027.
19. Michaelsson G, Juhlin L, Vahlquist A. Effects of oral zinc and vitamin A in acne. *Arch Dermatol* 1977; 113: 31–36.
20. Wilson RG. Office application of a new acne grading system. *Cutis* 1980; 25: 62–64.
21. Allen BS, Smith JG Jr. Various parameters for grading acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1982; 118: 23–25.
22. Layton AM. Disorders of the sebaceous glands. In Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th edn. Wiley-Blackwell, Oxford, 2010: 38–39.
23. Tan JK, Tang J, Fung K et al. Development and validation of a comprehensive acne severity scale. *J Cutan Med Surg* 2007; 11: 211–216.
24. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry. Acne vulgaris: developing drugs for treatment. 2005.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071292.pdf> (last accessed: 4 May 2011).

25. Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorders of the sebaceous glands. In Burns T, Breathnach S, Cosx N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*, 7th edn. Blackwell Science, Oxford, 2004: 43.
26. Holland DB, Jeremy AH. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24:79–83.
27. Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F et al. An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations. *Eur J Dermatol* 2006; 16:565–571.
28. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 303–308.
29. Pathirana D, Nast A, Ormerod AD et al. On the development of the European S3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: structure and challenges. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:1458–1467.
30. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(Suppl 2): 1–70.
31. GRADE working group. URL <http://www.gradeworkinggroup.org/> (last accessed: 2 November 2010).
32. Amado JM, Matos ME, Abreu AM et al. The prevalence of acne in the north of Portugal. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1287–1295.
33. Kilkenny M, Merlin K, Plunkett A, Marks R. The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 3. acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1998; 139: 840–845.
34. Nijsten T, Rombouts S, Lambert J. Acne is prevalent but use of its treatments is infrequent among adolescents from the general population. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 163–168.
35. Smithard A, Glazebrook C, Williams HC. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study. *Br J Dermatol* 2001; 145: 274–279.
36. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 577–580.
37. Friedman GD. Twin studies of disease heritability based on medical records: application to acne vulgaris. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1984; 33: 487–495.
38. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology* 2003; 206: 7–10.
39. Herane MI, Ando I. Acne in infancy and acne genetics. *Dermatology* 2003; 206: 24–28.
40. Perkins A, Cheng C, Hillebrand G, Miyamoto K, Kimball A. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 25: 1054–1060.
41. Cheng CE, Irwin B, Mauriello D, Liang L, Pappert A, Kimball AB. Self-reported acne severity, treatment, and belief patterns across multi-racial and ethnic groups in adolescent students. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 446–452.
42. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1584–1590.
43. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 207–214.
44. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Makelainen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 107–115.
45. Katsambas A, Graupe K, Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 143:35–39.
46. Iraj F, Sadeghinia A, Shahmoradi Z, Siadat AH, Jooya A. Efficacy of topical azelaic acid gel in the treatment of mild-moderate acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 94–96.
47. Cunliffe WJ, Holland KT. Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 143: 31–34.

48. Sklar JL, Jacobson C, Rizer R, Gans EH. Evaluation of Triaz 10% Gel and Benzamycin in acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 1996; 7: 147–152.
49. Hughes BR, Norris JF, Cunliffe WJ. A double-blind evaluation of topical isotretinoin 0.05%, benzoyl peroxide gel 5% and placebo in patients with acne. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 165–168.
50. Thiboutot DM, Weiss J, Bucko A et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 791–799.
51. Gold LS, Tan J, Cruz-Santana A et al. A North American study of adapalene-benzoyl peroxide combination gel in the treatment of acne. *Cutis* 2009; 84: 110–116.
52. Papageorgiou PP, Chu AC. Chloroxylonol and zinc oxide containing cream (Nels cream) vs. 5% benzoyl peroxide cream in the treatment of acne vulgaris. A double-blind, randomized, controlled trial. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 16–20.
53. Hunt MJ, Barnetson RS. A comparative study of gluconolactone versus benzoyl peroxide in the treatment of acne. *Australas J Dermatol* 1992; 33: 131–134.
54. Webster G, Rich P, Gold MH, Mraz S, Calvarese B, Chen D. Efficacy and tolerability of a fixed combination of clindamycin phosphate (1.2%) and low concentration benzoyl peroxide (2.5%) aqueous gel in moderate or severe acne subpopulations. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 736–743.
55. Thiboutot D, Zaenglein A, Weiss J, Webster G, Calvarese B, Chen D. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in 2813 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 792–800.
56. Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 590–595.
57. Tschen EH, Katz HI, Jones TM et al. A combination benzoyl peroxide and clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide, clindamycin phosphate, and vehicle in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2001; 67: 165–169.
58. Fagundes DS, Fraser JM, Klauda HC. New therapy update – a unique combination formulation in the treatment of inflammatory acne. *Cutis* 2003; 72: 16–19.
59. Burke B, Eady EA, Cunliffe WJ. Benzoyl peroxide versus topical erythromycin in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1983; 108: 199–204.
60. Gollnick HP, Draelos Z, Glenn MJ et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1180–1189.
61. Thiboutot D, Pariser DM, Egan N et al. Adapalene gel 0.3% for the treatment of acne vulgaris: a multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 242–250.
62. Pariser DM, Thiboutot DM, Clark SD, Jones TM, Liu Y, Graeber M. The efficacy and safety of adapalene gel 0.3% in the treatment of acne vulgaris: a randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled comparison study versus adapalene gel 0.1% and vehicle. *Cutis* 2005; 76: 145–151.
63. Lucky A, Jorizzo JL, Rodriguez D et al. Efficacy and tolerance of adapalene cream 0.1% compared with its cream vehicle for the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2001; 68: 34–40.
64. Kawashima M, Harada S, Loesche C, Miyachi Y. Adapalene gel 0.1% is effective and safe for Japanese patients with acne vulgaris: a randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol Sci* 2008; 49: 241–248.
65. Chalker DK, Leshner JL Jr, Smith JG Jr et al. Efficacy of topical isotretinoin 0.05% gel in acne vulgaris: results of a multicenter, double-blind investigation. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 251–254.
66. Glass D, Boorman GC, Stables GI, Cunliffe WJ, Goode K. A placebo-controlled clinical trial to compare a gel containing a combination of isotretinoin (0.05%) and erythromycin (2%) with gels containing isotretinoin (0.05%) or erythromycin (2%) alone in the topical treatment of acne vulgaris. *Dermatology* 1999; 199: 242–247.

67. Berger R, Barba A, Fleischer A et al. A double-blinded, randomized, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group study to assess the safety and efficacy of tretinoin gel microsphere 0.04% in the treatment of acne vulgaris in adults. *Cutis* 2007; 80: 152–157.
68. Christiansen J, Holm P, Reymann F. The retinoic acid derivative Ro 11-1430 in acne vulgaris. A controlled multicenter trial against retinoic acid. *Dermatologica* 1977; 154: 219–227.
69. Krishnan G. Comparison of two concentrations of tretinoin solution in the topical treatment of acne vulgaris. *Practitioner* 1976; 216: 106–109.
70. Lucky AW, Cullen SI, Jarratt MT, Quigley JW. Comparative efficacy and safety of two 0.025% tretinoin gels: results from a multicenter double-blind, parallel study. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: S17–S23.
71. Lucky AW, Cullen SI, Funicella T, Jarratt MT, Jones T, Reddick ME. Double-blind, vehicle-controlled, multicenter comparison of two 0.025% tretinoin creams in patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: S24–S30.
72. Leyden JJ, Krochmal L, Yaroshinsky A. Two randomized, double-blind, controlled trials of 2219 subjects to compare the combination clindamycin / tretinoin hydrogel with each agent alone and vehicle for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 73–81.
73. Pedace FJ, Stoughton R. Topical retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1971; 84: 465–469.
74. Nighland M, Grossman R. Tretinoin microsphere gel in facial acne vulgaris: a meta-analysis. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: s2–s8.
75. Webster G, Cargill DI, Quiring J, Vogelson CT, Slade HB. A combined analysis of 2 randomized clinical studies of tretinoin gel 0.05% for the treatment of acne. *Cutis* 2009; 83: 146–154.
76. Kuhlman DS, Callen JP. A comparison of clindamycin phosphate 1 percent topical lotion and placebo in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1986; 38: 203–206.
77. Lucchina LC, Kollias N, Gillies R et al. Fluorescence photography in the evaluation of acne. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 58–63.
78. Rizer RL, Sklar JL, Whiting D, Bucko A, Shavin J, Jarratt M. Clindamycin phosphate 1% gel in acne vulgaris. *Adv Ther* 2001; 18: 244–252.
79. Shalita AR, Myers JA, Krochmal L, Yaroshinsky A. The safety and efficacy of clindamycin phosphate foam 1% versus clindamycin phosphate topical gel 1% for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 48–56.
80. Blaney DJ, Cook CH. Topical use of tetracycline in the treatment of acne: a double-blind study comparing topical and oral tetracycline therapy and placebo. *Arch Dermatol* 1976; 112: 971–973.
81. Smith JG Jr, Chalker DK, Wehr RF. The effectiveness of topical and oral tetracycline for acne. *South Med J* 1976; 69: 695–697.
82. Mills O Jr, Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 260–265.
83. Dobson RL, Belknap BS. Topical erythromycin solution in acne. Results of a multiclinic trial. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 478–482.
84. Llorca M, Hernandez-Gill A, Ramos M et al. Erythromycin laurilsulfate in the topical treatment of acne vulgaris. *Curr Ther Res* 1982; 32: 14–20.
85. Pochi PE, Bagatell FK, Ellis CN et al. Erythromycin 2 percent gel in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1988; 41: 132–136.
86. Stinco G, Bragadin G, Trotter D, Pillon B, Patrone P. Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 320–325.
87. do Nascimento LV, Guedes AC, Magalhaes GM, de Faria FA, Guerra RM, de C Almeida F. Single-blind and comparative clinical study of the efficacy and safety of benzoyl peroxide 4% gel (BID) and adapalene 0.1% Gel (QD) in the treatment of acne vulgaris for 11 weeks. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 166–171.

88. Korkut C, Piskin S. Benzoyl peroxide, adapalene, and their combination in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol* 2005; 32: 169–173.
89. Bucknall JH, Murdoch PN. Comparison of tretinoin solution and benzoyl peroxide lotion in the treatment of acne vulgaris. *Curr Med Res Opin* 1977; 5: 266–268.
90. Handojo I. The combined use of topical benzoyl peroxide and tretinoin in the treatment of acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1979; 18: 489–496.
91. Lyons RE. Comparative effectiveness of benzoyl peroxide and tretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1978; 17: 246–251.
92. Swinyer LJ, Baker MD, Swinyer TA, Mills OH Jr. A comparative study of benzoyl peroxide and clindamycin phosphate for treating acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1988; 119: 615–622.
93. Tucker SB, Tausend R, Cochran R, Flannigan SA. Comparison of topical clindamycin phosphate, benzoyl peroxide, and a combination of the two for the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1984; 110: 487–492.
94. Norris JF, Hughes BR, Basey AJ, Cunliffe WJ. A comparison of the effectiveness of topical tetracycline, benzoyl-peroxide gel and oral oxytetracycline in the treatment of acne. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 31–33.
95. Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. [Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 841–847.
96. Rietschel RL, Duncan SH. Clindamycin phosphate used in combination with tretinoin in the treatment of acne. *Int J Dermatol* 1983; 22: 41–43.
97. Thiboutot D, Gold MH, Jarratt MT et al. Randomized controlled trial of the tolerability, safety, and efficacy of adapalene gel 0.1% and tretinoin microsphere gel 0.1% for the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2001; 68: 10–19.
98. Tu P, Li GQ, Zhu XJ, Zheng J, Wong WZ. A comparison of adapalene gel 0.1% vs. tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15(Suppl 3): 31–36.
99. Pierard-Franchimont C, Henry F, Fraiture AL, Fumal I, Pierard GE. Split-face clinical and bio-instrumental comparison of 0.1% adapalene and 0.05% tretinoin in facial acne. *Dermatology* 1999; 198: 218–222.
100. Cunliffe WJ, Danby FW, Dunlap F, Gold MH, Gratton D, Greenspan A. Randomised, controlled trial of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin cream 0.05% in patients with acne vulgaris. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 350–354.
101. Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B et al. Efficacy and safety comparison of adapalene (CD271) gel and tretinoin gel in the topical treatment of acne vulgaris. A European multicentre trial. *J Dermatolog Treat* 1997; 8: 173–178.
102. Ellis CN, Millikan LE, Smith EB et al. Comparison of adapalene 0.1% solution and tretinoin 0.025% gel in the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1998; 139(Suppl 52): 41–47.
103. Grosshans E, Marks R, Mascaro JM et al. Evaluation of clinical efficacy and safety of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in the treatment of acne vulgaris, with particular reference to the onset of action and impact on quality of life. *Br J Dermatol* 1998; 139(Suppl 52): 26–33.
104. Shalita A, Weiss JS, Chalker DK et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 482–485.
105. Verschoore M, Langner A, Wolska H, Jablonska S, Czernielewski J, Schaefer H. Efficacy and safety of CD 271 alcoholic gels in the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1991; 124: 368–371.
106. Nyirady J, Grossman RM, Nighland M et al. A comparative trial of two retinoids commonly used in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2001; 12: 149–157.
107. Ioannides D, Rigopoulos D, Katsambas A. Topical adapalene gel 0.1% vs. isotretinoin gel 0.05% in the treatment of acne vulgaris: a randomized open-label clinical trial. *Br J Dermatol* 2002; 147: 523–527.

108. Dominguez J, Hojyo MT, Celayo JL, Dominguez-Soto L, Teixeira F. Topical isotretinoin vs. topical retinoic acid in the treatment of acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1998; 37: 54–55.
109. Leyden JJ, Hickman JG, Jarratt MT, Stewart DM, Levy SF. The efficacy and safety of a combination benzoyl peroxide / clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide alone and a benzoyl peroxide/erythromycin combination product. *J Cutan Med Surg* 2001; 5: 37–42.
110. Cunliffe WJ, Holland KT, Bojar R, Levy SF. A randomized, doubleblind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris. *Clin Ther* 2002; 24: 1117–1133.
111. Kircik L, Green L, Thiboutot D et al. Comparing a novel solubilized benzoyl peroxide gel with benzoyl peroxide / clindamycin: final data from a multicenter, investigator-blind, randomized study. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 812–818.
112. Tanghetti E, Kircik L, Wilson D, Dhawan S. Solubilized benzoyl peroxide versus benzoyl peroxide/clindamycin in the treatment of moderate acne. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 534–538.
113. Zouboulis CC, Fischer TC, Wohlrab J, Barnard J, Alio AB. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. *Cutis* 2009; 84: 223–229.
114. Tan J, Gollnick HP, Loesche C, Ma YM, Gold LS. Synergistic efficacy of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients. *J Dermatolog Treat* 2010; 22: 197–205.
115. Gold LS, Cruz A, Eichenfield L et al. Effective and safe combination therapy for severe acne vulgaris: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% fixeddose combination gel with doxycycline hyclate 100 mg. *Cutis* 2010; 85: 94–104.
116. Kellett N, West F, Finlay AY. Conjoint analysis: a novel, rigorous tool for determining patient preferences for topical antibiotic treatment for acne. A randomised controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 524–532.
117. Henderson TA, Olson WH, Leach AD. A single-blind, randomized comparison of erythromycin pledgets and clindamycin lotion in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *Adv Ther* 1995; 12: 172–177.
118. Thielitz A, Helmdach M, Röpkke EM, Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents. *Br J Dermatol* 2001; 145: 19–27.
119. Thielitz A, Sidou F, Gollnick H. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel, 0.1%. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 747–753.
120. Bernstein JE, Shalita AR. Topically applied erythromycin in inflammatory acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1980; 2: 318–321.
121. Hellgren L, Vincent J. Topical erythromycin for acne vulgaris. *Dermatologica* 1980; 161: 409–414.
122. Jones EL, Crumley AF. Topical erythromycin vs blank vehicle in a multiclinic acne study. *Arch Dermatol* 1981; 117: 551–553.
123. Leshner JL Jr, Chalker DK, Smith JG Jr et al. An evaluation of a 2% erythromycin ointment in the topical therapy of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 526–531.
124. Prince RA, Busch DA, Hepler CD, Feldick HG. Clinical trial of topicalerythromycin in inflammatory acne. *Drug Intell Clin Pharm* 1981; 15:372–376.
125. Rivkin L, Rapaport M. Clinical evaluation of a new erythromycin solutionfor acne vulgaris. *Cutis* 1980; 25: 552–555.
126. Alirezai M, Gerlach B, Horvath A, Forsea D, Briantais P, GuyomarM. Results of a randomised, multicentre study comparing a newwater-based gel of clindamycin 1% versus clindamycin 1% topicalsolution in the treatment of acne vulgaris. *Eur J Dermatol* 2005; 15:274–278.
127. Braathen LR. Topical clindamycin versus oral tetracycline and placeboin acne vulgaris. *Scand J Infect Dis Suppl* 1984; 43: 71–75.

128. Gratton D, Raymond GP, Guertin-Larochelle S et al. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of acne. Results of a multiclinic trial. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 50–53.
129. Becker LE, Bergstresser PR, Whiting DA et al. Topical clindamycin therapy for acne vulgaris. A cooperative clinical study. *Arch Dermatol* 1981; 117: 482–485.
130. Ellis CN, Gammon WR, Stone DZ, Heezen-Wehner JL. A comparison of Cleocin T Solution, Cleocin T Gel, and placebo in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1988; 42: 245–247.
131. McKenzie MW, Beck DC, Popovich NG. Topical clindamycin formulations for the treatment of acne vulgaris. An evaluation. *Arch Dermatol* 1981; 117: 630–634.
132. Petersen MJ, Krusinski PA, Krueger GG. Evaluation of 1% clindamycin phosphate lotion in the treatment of acne. *Curr Ther Res* 1986; 40: 232–238.
133. Leyden JJ, Wortzman M. A novel gel formulation of clindamycin phosphate-tretinoin is not associated with acne flaring. *Cutis* 2008; 82: 151–156.
134. Anderson RL, Cook CH, Smith DE. The effect of oral and topical tetracycline on acne severity and on surface lipid composition. *J Invest Dermatol* 1976; 66: 172–177.
135. Kurokawa I, Akamatsu H, Nishijima S, Asada Y, Kawabata S. Clinical and bacteriologic evaluation of OPC-7251 in patients with acne: a double-blind group comparison study versus cream base. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 674–681.
136. Ellis CN, Leyden J, Katz HI et al. Therapeutic studies with a new combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in acne vulgaris. *Cutis* 2001; 67: 13–20.
137. Ede M. A double-blind, comparative study of benzoyl peroxide, benzoyl peroxide-chlorhydroxyquinoline, benzoyl peroxide-chlorhydroxyquinoline-hydrocortisone, and placebo lotions in acne. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973; 15: 624–629.
138. Jaffe GV, Grimshaw JJ, Constad D. Benzoyl peroxide in the treatment of acne vulgaris: a double-blind, multi-centre comparative study of 'Quinoderm' cream and 'Quinoderm' cream with hydrocortisone versus their base vehicle alone and a benzoyl peroxide only gel preparation. *Curr Med Res Opin* 1989; 11: 453–462.
139. Mills OH Jr, Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1986; 25: 664–667.
140. Smith EB, Padilla RS, McCabe JM, Becker LE. Benzoyl peroxide lotion (20 percent) in acne. *Cutis* 1980; 25: 90–92.
141. Langner A, Boorman GC, Stapor V. Isotretinoin cream 0.05% and 0.1% in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol Treat* 1994; 5: 177–180.
142. Webster GF. Safety and efficacy of Tretin-X compared with Retin-A in patients with mild-to-severe acne vulgaris. *Skinmed* 2006; 5: 114–118.
143. Mills OH Jr, Kligman AM. Treatment of acne vulgaris with topically applied erythromycin and tretinoin. *Acta Derm Venereol* 1978; 58: 555–557.
144. Cavicchini S, Caputo R. Long-term treatment of acne with 20% azelaic
145. Handojo I. Retinoic acid cream (Ainol cream) and benzoyl-peroxide in the treatment of acne vulgaris. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1979; 10: 548–551.
146. Zhu XJ, Tu P, Zhen J, Duan YQ. Adapalene gel 0.1%: effective and well tolerated in the topical treatment of acne vulgaris in Chinese patients. *Cutis* 2001; 68: 55–59.
147. Leyden JJ, Berger RS, Dunlap FE, Ellis CN, Connolly MA, Levy SF. Comparison of the efficacy and safety of a combination topical gel formulation of benzoyl peroxide and clindamycin with benzoyl peroxide, clindamycin and vehicle gel in the treatments of acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 33–39.
148. Bojar RA, Eady EA, Jones CE, Cunliffe WJ, Holland KT. Inhibition of erythromycin-resistant propionibacteria on the skin of acne patients by topical erythromycin with and without zinc. *Br J Dermatol* 1994; 130: 329–336.
149. Habbema L, Koopmans B, Menke HE, Doornweerd S, De Boulle K. A 4% erythromycin and zinc combination (Zineryt) versus 2% erythromycin (Eryderm) in acne vulgaris: a randomized, double-blind comparative study. *Br J Dermatol* 1989; 121: 497–502.

150. Stoughton RB, Cornell RC, Gange RW, Walter JF. Double-blind comparison of topical 1 percent clindamycin phosphate (Cleocin T) and oral tetracycline 500 mg / day in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1980; 26: 424–425, 429.
151. Rapaport M, Puhvel SM, Reisner RM. Evaluation of topical erythromycin and oral tetracycline in acne vulgaris. *Cutis* 1982; 30: 122–126, 130, 132–125.
152. Sheehan-Dare RA, Papworth-Smith J, Cunliffe WJ. A double-blind comparison of topical clindamycin and oral minocycline in the treatment of acne vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 534–537.
153. Katsambas A, Towarky AA, Stratigos J. Topical clindamycin phosphate compared with oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1987; 116: 387–391.
154. Borglund E, Hagermark O, Nord CE. Impact of topical clindamycin and systemic tetracycline on the skin and colon microflora in patients with acne vulgaris. *Scand J Infect Dis Suppl* 1984; 43: 76–81.
155. Hjorth N, Graupe K. Azelaic acid for the treatment of acne. A clinical comparison with oral tetracycline. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 143: 45–48.
156. Drake LA. Comparative efficacy and tolerance of Cleocin T topical gel (clindamycin phosphate topical gel) versus oral minocycline in the treatment of acne vulgaris. unpublished. 1980.
157. Peacock CE, Price C, Ryan BE, Mitchell AD. Topical clindamycin (Dalacin T(TM)) compared to oral minocycline (Minocin 50(TM)) in treatment of acne vulgaris. A randomized observer-blind controlled trial in three university student health centres. *Clin Trials J* 1990; 27: 219–228.
158. Ozolins M, Eady EA, Avery A et al. Randomised controlled multiple treatment comparison to provide a cost-effectiveness rationale for the selection of antimicrobial therapy in acne. *Health Technol Assess* 2005; 9: iii–212.
159. Ozolins M, Eady EA, Avery AJ et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 2188–2195.
160. Bladon PT, Burke BM, Cunliffe WJ, Forster RA, Holland KT, King K. Topical azelaic acid and the treatment of acne: a clinical and laboratory comparison with oral tetracycline. *Br J Dermatol* 1986; 114: 493–499.
161. Mareledwane NG. A randomized, open-label, comparative study of oral doxycycline 100 mg vs. 5% topical benzoyl peroxide in the treatment of mild to moderate acne vulgaris. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1438–1439.
162. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Arsonnaud S, Kang S. Combination therapy with adapalene gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris: a multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study. *Skinmed* 2005; 4: 138–146.
163. Cunliffe WJ, Meynadier J, Alirezai M et al. Is combined oral and topical therapy better than oral therapy alone in patients with moderate to moderately severe acne vulgaris? A comparison of the efficacy and safety of lymecycline plus adapalene gel 0.1%, versus lymecycline plus gel vehicle. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S218–S226.
164. Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 538–544.
165. Oprica C, Emtestam L, Hagstromer L, Nord CE. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 246–254.
166. Dreno B, Moyse D, Alirezai M et al. Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Dermatology* 2001; 203: 135–140.
167. Cunliffe WJ, Burke B, Dodman B, Gould DJ. A double-blind trial of zinc sulphate / citrate complex and tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1979; 101: 321–325.
168. Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. Results of a multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1986; 134: 29–32.
169. Lachnit-Fixson U, Kaufmann J. [Therapy of androgenization symptoms: double blind study of an antiandrogen preparation (SH B 209AB) against neogynon (author's transl)]. *Med Klin* 1977; 72: 1922–1926.

170. Wishart JM. An open study of Triphasil and Diane 50 in the treatment of acne. *Australas J Dermatol* 1991; 32: 51–54.
171. Vartiainen M, de Gezelle H, Broekmeulen CJ. Comparison of the effect on acne with a combiphase desogestrel-containing oral contraceptive and a preparation containing cyproterone acetate. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6: 46–53.
172. Charoenvisal C, Thaipisuttikul Y, Pinjaroen S et al. Effects on acne of two oral contraceptives containing desogestrel and cyproterone acetate. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996; 41: 423–429.
173. Dieben TO, Vromans L, Theeuwes A, Bennink HJ. The effects of CTR-24, a biphasic oral contraceptive combination, compared to Diane-35 in women with acne. *Contraception* 1994; 50: 373–382.
174. Erkkola R, Hirvonen E, Luikku J, Lumme R, Mannikko H, Aydinlik S. Ovulation inhibitors containing cyproterone acetate or desogestrel in the treatment of hyperandrogenic symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 61–65.
175. Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE / CMA (Belara) and EE / LNG (Microgynon). *Dermatology* 2001; 203: 38–44.
176. Thorneycroft H, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis* 2004; 74: 123–130.
177. Winkler UH, Ferguson H, Mulders JA. Cycle control, quality of life and acne with two low-dose oral contraceptives containing 20 micrograms ethinylestradiol. *Contraception* 2004; 69: 469–476.
178. Rosen MP, Breitkopf DM, Nagamani M. A randomized controlled trial of second- versus third-generation oral contraceptives in the treatment of acne vulgaris. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1158–1160.
179. Palatsi R, Hirvensalo E, Liukko P et al. Serum total and unbound testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) in female acne patients treated with two different oral contraceptives. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 517–523.
180. Monk BE, Almeyda JA, Caldwell IW et al. Efficacy of low-dose cyproterone acetate compared with minocycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12: 319–322.
181. Greenwood R, Brummitt L, Burke B, Cunliffe WJ. Acne: double blind clinical and laboratory trial of tetracycline, oestrogen-cyproterone acetate, and combined treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 1231–1235.
182. Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 142: 973–978.
183. Tzung TY, Wu KH, Huang ML. Blue light phototherapy in the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 266–269.
184. Feucht CL, Allen BS, Chalker DK, Smith JG Jr. Topical erythromycin with zinc in acne. A double-blind controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 483–491.
185. Stainforth J, Macdonald-Hull S, Papworth-Smith JW et al. A single blind comparison of topical erythromycin / zinc lotion and oral minocycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 1993; 4: 119–122.
186. Smith K, Leyden JJ. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clin Ther* 2005; 27: 1329–1342.
187. Garner SE, Eady EA, Popescu C, Newton J, Li WA. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev (Online)*. 2003; 1: CD002086.
188. Dunlap FE, Mills OH, Tuley MR, Baker MD, Plott RT. Adapalene 0.1% gel for the treatment of acne vulgaris: its superiority compared to tretinoin 0.025% cream in skin tolerance and patient preference. *Br J Dermatol* 1998; 139(Suppl 52): 17–22.
189. Egan N, Loesche MC, Baker MM. Randomized, controlled, bilateral (split-face) comparison trial of the tolerability and patient preference of adapalene gel 0.1% and tretinoin microsphere gel 0.1% for the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2001; 68: 20–24.
190. Peck GL, Olsen TG, Butkus D et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 735–745.

191. Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW et al. A randomized trial of the efficacy of a new micronized formulation versus a standard formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 187–195.
192. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 490–496.
193. Jones DH, King K, Miller AJ, Cunliffe WJ. A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1983; 108: 333–343.
194. King K, Jones DH, Daltrey DC, Cunliffe WJ. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol* 1982; 107: 583–590.
195. van der Meeren HL, van der Schroeff JG, Stijnen T, van Duren JA, van der Dries HA, van Voorst Vader PC. Dose-response relationship in isotretinoin therapy for conglobate acne. *Dermatologica* 1983; 167: 299–303.
196. Al Mishari MA. A study of isotretinoin (Roaccutan) in nodulocystic acne. *Clin Trials J* 1986; 23: 1–5.
197. Mandekou-Lefaki I, Delli F, Teknetzis A, Euthimiadou R, Karakatsanis G. Low-dose schema of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Clin Pharmacol Res* 2003; 23: 41–46.
198. Plewig G, Gollnick H, Meigel W, Wokalek H. [13-cis retinoic acid in the oral therapy of acne conglobata. Results of a multi-center study]. *Hautarzt* 1981; 32: 634–646.
199. Pigatto PD, Finzi AF, Altomare GF, Polenghi MM, Vergani C, Vigotti G. Isotretinoin versus minocycline in cystic acne: a study of lipid metabolism. *Dermatologica* 1986; 172: 154–159.
200. Lester RS, Schachter GD, Light MJ. Isotretinoin and tetracycline in the management of severe nodulocystic acne. *Int J Dermatol* 1985; 24: 252–257.
201. Dhir R, Gehi NP, Agarwal R, More YE. Oral isotretinoin is as effective as a combination of oral isotretinoin and topical anti-acne agents in nodulocystic acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 187.
202. Simonart T, Dramaix M, De Maertelaer V. Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: a review. *Br J Dermatol* 2008; 158: 208–216.
203. Panzer JD, Poche W, Meek TJ, Derbes VJ, Atkinson W. Acne treatment: a comparative efficacy trial of clindamycin and tetracycline. *Cutis* 1977; 19: 109–111.
204. Poulos ET, Tedesco FJ. Acne vulgaris: double-blind trial comparing tetracycline and clindamycin. *Arch Dermatol* 1976; 112: 974–976.
205. Al-Mishari MA. Clinical and bacteriological evaluation of tetracycline and erythromycin in acne vulgaris. *Clin Ther* 1987; 9: 273–280.
206. Brandt H, Attila P, Ahokas T et al. Erythromycin acistrate – an alternative oral treatment for acne. *J Dermatolog Treat* 1994; 5: 3–5.
207. Gammon WR, Meyer C, Lantis S, Shenfelt P, Reizner G, Cripps DJ. Comparative efficacy of oral erythromycin versus oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris. A double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 183–186.
208. Association Mieux prescrire (Editeur scientifique). Moins d'effets indésirables avec la doxycycline qu'avec la minocycline. *Rev Prescrire* 2009; 29: 354.
209. Ochsendorf F. Minocycline in acne vulgaris: benefits and risks. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11: 327–341.
210. Layton AM, Cunliffe WJ. Phototoxic eruptions due to doxycycline – a dose-related phenomenon. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 425–427.
211. Lim DS, Murphy GM. High-level ultraviolet A photoprotection is needed to prevent doxycycline phototoxicity: lessons learned in East Timor. *Br J Dermatol* 2003; 149: 213–214.
212. Bjellerup M, Ljunggren B. Differences in phototoxic potency should be considered when tetracyclines are prescribed during summer-time. A study on doxycycline and lymecycline in human volunteers, using an objective method for recording erythema. *Br J Dermatol* 1994; 130: 356–360.
213. European Directive for systemic isotretinoin prescription. EMEA –Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). [WWW document]. URL

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Isotretinoin_29/WC500010882.pdf (last accessed: 6 January 2012), 2003.
214. Ganceviciene R, Zouboulis CC. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8(Suppl 1):S47–S59.
 215. Layton AM, Cunliffe WJ. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: S2–S7.
 216. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 651–663.
 217. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology* 1997; 194: 351–357.
 218. Layton AM. Optimal management of acne to prevent scarring and psychological sequelae. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 135–141.
 219. Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 25–32.
 220. Layton AM, Dreno B, Gollnick HPM, Zouboulis CC. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 773–776.
 221. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26: 210–220.
 222. Ross JI, Snelling AM, Eady EA et al. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the U.S.A., Japan and Australia. *Br J Dermatol* 2001; 144: 339–346.
 223. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003; 148: 467–478.
 224. Eady EA, Cove JH. Topical antibiotic therapy: current status and future prospects. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16: 423–433.
 225. Oprica C, Nord CE, Bacteria ESGoARiA. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 204–213.
 226. Nord CE, Oprica C. Antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. Microbiological and clinical aspects. *Anaerobe* 2006; 12: 207–210.
 227. Eady EA. Bacterial resistance in acne. *Dermatology* 1998; 196: 59–66.
 228. Levy RM, Huang EY, Roling D, Leyden JJ, Margolis DJ. Effect of antibiotics on the oropharyngeal flora in patients with acne. *Arch Dermatol* 2003; 139: 467–471.
 229. Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Erythromycin resistant *propionibacteria* in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol* 1989; 121: 51–57.
 230. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol* 2005; 153: 395–403.
 231. Cunliffe WJ, Forster RA, Greenwood ND et al. Tetracycline and acne vulgaris: a clinical and laboratory investigation. *Br Med J* 1973; 4: 332–335.
 232. Bettoli V, Mantovani L, Borghi A. Adapalene 0.1% Cream after Oral Isotretinoin: Evaluation of the Acne Recurrence Incidence. 15th Annual EADV Congress. Rhodes. Medimond International Proceedings, Bologna, Italy, 2006.
 233. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS et al. Adapalene gel, 0.1%, as a maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. *Arch Dermatol* 2006; 142: 597–602.
 234. Zhang JZ, Li LF, Tu YT, Zheng J. A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel 0.1% after an initial treatment in combination with clindamycin topical solution 1% or after monotherapy with clindamycin topical solution 1%. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 372–378.
 235. Alirezai M, George SA, Coutts I et al. Daily treatment with adapalene gel 0.1% maintains initial improvement of acne vulgaris previously treated with oral lymecycline. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 45–51.

236. Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP, Zaumseil RP. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis* 1996; 57: 20–35.
237. Goltz RW, Coryell GM, Schnieders JR, Neidert GL. A comparison of Cleocin T 1 percent solution and Cleocin T 1 percent lotion in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1985; 36: 265–268.
238. Parker F. A comparison of clindamycin 1% solution versus clindamycin 1% gel in the treatment of acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1987; 26: 121–122.
239. Leyden JJ, Shalita AR, Saatjian GD, Sefton J. Erythromycin 2% gel in comparison with clindamycin phosphate 1% solution in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 822–827.
240. Mills OH, Berger RS, Kligman AM, McElroy JA, Di Matteo J. A comparative study of Erycette(TM) vs Cleocin-T(TM). *Adv Ther* 1992; 9: 14–20.
241. Thomas DR, Raimer S, Smith EB. Comparison of topical erythromycin 1.5 percent solution versus topical clindamycin phosphate 1.0 percent solution in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1982; 29: 624–625, 628–632.
242. Shalita AR, Smith EB, Bauer E. Topical erythromycin v clindamycin therapy for acne. A multicenter, double-blind comparison. *Arch Dermatol* 1984; 120: 351–355.
243. Plewig G, Holland KT, Nenoff P. Clinical and bacteriological evaluation of nadifloxacin 1% cream in patients with acne vulgaris: a double-blind, phase III comparison study versus erythromycin 2% cream. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 48–55.
244. Patel VB, Misra AN, Marfatia YS. Preparation and comparative clinical evaluation of liposomal gel of benzoyl peroxide for acne. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; 27: 863–869.
245. Cunliffe WJ, Holland KT. The effect of benzoyl peroxide on acne. *Acta Derm Venereol* 1981; 61: 267–269.
246. Fyrand O, Jakobsen HB. Water-based versus alcohol-based benzoyl peroxide preparations in the treatment of acne vulgaris. *Dermatologica* 1986; 172: 263–267.
247. Patel VB, Misra A, Marfatia YS. Topical liposomal gel of tretinoin for the treatment of acne: research and clinical implications. *Pharm Dev Technol* 2000; 5: 455–464.
248. Schafer-Korting M, Korting HC, Ponce-Poschl E. Liposomal tretinoin for uncomplicated acne vulgaris. *Clin Investig* 1994; 72: 1086–1091.
249. Berger R, Rizer R, Barba A et al. Tretinoin gel microspheres 0.04% versus 0.1% in adolescents and adults with mild to moderate acne vulgaris: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel group, phase IV trial. *Clin Ther* 2007; 29: 1086–1097.
250. Thiboutot D, Jarratt M, Rich P, Rist T, Rodriguez D, Levy S. A randomized, parallel, vehicle-controlled comparison of two erythromycin/ benzoyl peroxide preparations for acne vulgaris. *Clin Ther* 2002; 24: 773–785.
251. Schachner L, Eaglstein W, Kittles C, Mertz P. Topical erythromycin and zinc therapy for acne. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 253–260.
252. Dhawan SS. Comparison of 2 clindamycin 1%-benzoyl peroxide 5% topical gels used once daily in the management of acne vulgaris. *Cutis* 2009; 83: 265–272.
253. Kircik L. Community-based trial results of combination clindamycin 1%–benzoyl peroxide 5% topical gel plus tretinoin microsphere gel 0.04% or 0.1% or adapalene gel 0.1% in the treatment of moderate to severe acne. *Cutis* 2007; 80: 10–14.
254. Kircik LH. Comparative efficacy and safety results of two topical combination acne regimens. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 624–630.
255. Cunliffe WJ, Fernandez C, Bojar R, Kanis R, West F. An observer-blind parallel-group, randomized, multicentre clinical and microbiological study of a topical clindamycin/ zinc gel and a topical clindamycin lotion in patients with mild/ moderate acne. *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 213–218.
256. Del Rosso J. Study results of benzoyl peroxide 5% / clindamycin. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 616–622.
257. Shalita AR, Rafal ES, Anderson DN, Yavel R, Landow S, Lee WL. Compared efficacy and safety of tretinoin 0.1% microsphere gel alone and in combination with benzoyl peroxide 6% cleanser for the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2003; 72: 167–172.

258. Wolf JE Jr, Kaplan D, Kraus SJ et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S211–S217.
259. Nilfroushzadeh MA, Siadat AH, Baradaran EH, Moradi S. Clindamycin lotion alone versus combination lotion of clindamycin phosphate plus tretinoin versus combination lotion of clindamycin phosphate plus salicylic acid in the topical treatment of mild to moderate acne vulgaris: a randomized control trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 279–282.
260. Cambazard F. Clinical efficacy of Velac, a new tretinoin and clindamycin phosphate gel in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11(Suppl 1): S20–S27; discussion S28–29.
261. Zouboulis CC, Derumeaux L, Decroix J, Maciejewska-Udziela B, Cambazard F, Stuhler A. A multicentre, single-blind, randomized comparison of a fixed clindamycin phosphate / tretinoin gel formulation (Velac) applied once daily and a clindamycin lotion formulation (Dalacin T) applied twice daily in the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 143: 498–505.
262. Richter JR, Forstrom LR, Kiistala UO, Jung EG. Efficacy of the fixed 1.2% clindamycin phosphate, 0.025% tretinoin gel formulation (Velac) and a proprietary 0.025% tretinoin gel formulation (Aberela) in the topical control of facial acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 227–233.
263. Ko HC, Song M, Seo SH, Oh CK, Kwon KS, Kim MB. Prospective, open-label, comparative study of clindamycin 1% / benzoyl peroxide 5% gel with adapalene 0.1% gel in Asian acne patients: efficacy and tolerability. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 245–250.
264. Langner A, Chu A, Goulden V, Ambroziak M. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide and adapalene in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2008; 158: 122–129.
265. Gupta AK, Lynde CW, Kunyetz RA, Amin S, Choi K, Goldstein E. A randomized, double-blind, multicenter, parallel group study to compare relative efficacies of the topical gels 3% erythromycin / 5% benzoyl peroxide and 0.025% tretinoin / erythromycin 4% in the treatment of moderate acne vulgaris of the face. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 31–37.
266. Marazzi P, Boorman GC, Donald AE, Davies HD. Clinical evaluation of double strength isotretinoin versus benzamycin in the topical treatment of mild to moderate acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2002; 13: 111–117.
267. Chu A, Huber FJ, Plott RT. The comparative efficacy of benzoyl peroxide 5% / erythromycin 3% gel and erythromycin 4% / zinc 1.2% solution in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1997; 136: 235–238.
268. Packman AM, Brown RH, Dunlap FE, Kraus SJ, Webster GF. Treatment of acne vulgaris: combination of 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide in a gel compared to clindamycin phosphate lotion. *Int J Dermatol* 1996; 35: 209–211.
269. Schachner L, Pestana A, Kittles C. A clinical trial comparing the safety and efficacy of a topical erythromycin-zinc formulation with a topical clindamycin formulation. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 489–495.
270. Bowman S, Gold M, Nasir A, Vamvakias G. Comparison of clindamycin / benzoyl peroxide, tretinoin plus clindamycin, and the combination of clindamycin / benzoyl peroxide and tretinoin plus clindamycin in the treatment of acne vulgaris: a randomized, blinded study. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 611–618.
271. Langner A, Sheehan-Dare R, Layton A. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac) and erythromycin + zinc acetate (Zineryt) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 311–319.
272. Christian GL, Krueger GG. Clindamycin vs placebo as adjunctive therapy in moderately severe acne. *Arch Dermatol* 1975; 111: 997–1000.
273. Plewig G, Petrozzi JW, Berendes U. Double-blind study of doxycycline in acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1970; 101: 435–438.
274. Fleischer AB Jr, Dinehart S, Stough D, Plott RT. Safety and efficacy of a new extended-release formulation of minocycline. *Cutis* 2006; 78: 21–31.

275. Olafsson JH, Gudgeirsson J, Eggertsdottir GE, Kristjansson F. Doxycycline versus minocycline in the treatment of acne vulgaris: a double-blind study. *J Dermatolog Treat* 1989; 1: 15–17.
276. Cunliffe WJ, Grosshans E, Belaich S, Meynadier J, Alirezai M, Thomas L. A comparison of the efficacy and safety of lymecycline and minocycline in patients with moderately severe acne vulgaris. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 161–166.
277. Bossuyt L, Bosschaert J, Richert B et al. Lymecycline in the treatment of acne: an efficacious, safe and cost-effective alternative to minocycline. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 130–135.
278. Cullen SI, Cohan RH. Minocycline therapy in acne vulgaris. *Cutis* 1976; 17: 1208–1210, 1214.
279. Ruping KW, Tronnier H. Acne therapy: Results of a multicentre study with minocycline. *R Soc Med Serv Int Cong Symp Ser* 1985; 95: 109–119.
280. Dreno B, Amblard P, Agache P, Sirot S, Litoux P. Low doses of zinc gluconate for inflammatory acne. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 541–543.
281. Orris L, Shalita AR, Sibulkin D, London SJ, Gans EH. Oral zinc therapy of acne. Absorption and clinical effect. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1018–1020.
282. Weimar VM, Puhl SC, Smith WH, tenBroeke JE. Zinc sulfate in acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1776–1778.
283. Vena GA. Comparison of two different dosing regimens with lymecycline, in association with adapalene, in inflammatory acne. *Eur J Inflamm* 2005; 3: 89–95.
284. Leyden J, Shalita A, Hordinsky M, Swinyer L, Stanczyk FZ, Weber ME. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 399–409.
285. Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, Washenik K, Roberts J, Harrison DD. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril* 2001; 76: 461–468.
286. Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, Robisch DM, Lebwohl M, Swinyer LJ. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 746–754.
287. Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, Kafriksen ME, Jones TM, Jorizzo JL. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 615–622.
288. Plewig G, Cunliffe WJ, Binder N, Hoschen K. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *Contraception* 2009; 80: 25–33.
289. Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone / 20 mcg ethinyl estradiol oral contraceptive administered in 24 / 4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception* 2008; 77: 249–256.
290. Maloney JM, Dietze P Jr, Watson D et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone / 20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24 / 4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 773–781.
291. Fugere P, Percival-Smith RK, Lussier-Cacan S, Davignon J, Farquhar D. Cyproterone acetate / ethinyl estradiol in the treatment of acne. A comparative dose-response study of the estrogen component. *Contraception* 1990; 42: 225–234.
292. Halbe HW, de Melo NR, Bahamondes L et al. Efficacy and acceptability of two monophasic oral contraceptives containing ethinyl estradiol and either desogestrel or gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998; 3: 113–120.
293. Koetsawang S, Charoenvisal C, Banharnsupawat L, Singhakovin S, Kaewsuk O, Punnahitanont S. Multicenter trial of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg ethinyl estradiol and either desogestrel or gestodene in Thai women. *Contraception* 1995; 51: 225–229.
294. Mango D, Ricci S, Manna P, Miggiano GA, Serra GB. Clinical and hormonal effects of ethinyl estradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris. *Contraception* 1996; 53: 163–170.

295. Graupe K, Zaumseil RP. Skinoren – a new local therapeutic agent for the treatment of acne vulgaris. In Macher E, Kolde G, Brocker EB, eds. *Jahrbuch der Dermatologie*. Biermann, Zülpich, 1991: 159–169.
296. Stoughton RB, Resh W. Topical clindamycin in the control of acne vulgaris. *Cutis* 1976; 17: 551–554.
297. Padilla RS, McCabe JM, Becker LE. Topical tetracycline hydrochloride vs. topical clindamycin phosphate in the treatment of acne: a comparative study. *Int J Dermatol* 1981; 20: 445–448.
298. Robledo AA, Lopez BE, del Pino GJ et al. Multicentric comparative study of the efficacy and tolerance of clindamycin phosphate 1% topical solution and tetracycline topical solution for the treatment of acne vulgaris. *Curr Ther Res Clin Exp* 1988; 43: 21–26.
299. Yong CC. Benzoyl peroxide gel therapy in acne in Singapore. *Int J Dermatol* 1979; 18: 485–488.
300. Strauss JS, Stranieri AM. Acne treatment with topical erythromycin and zinc: effect of *Propionibacterium acnes* and free fatty acid composition. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 86–89.
301. Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-aminolevulinic acid versus methyl aminolevulinate. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 647–651.
302. Skidmore R, Kovach R, Walker C et al. Effects of subantimicrobial dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol* 2003; 139: 459–464.
303. Dubertret L, Alirezai M, Rostain G et al. The use of lymecycline in the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a comparison of the efficacy and safety of two dosing regimens. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 44–48.
304. Stewart DM, Torok HM, Weiss JS, Plott RT. Dose-ranging efficacy of new once-daily extended-release minocycline for acne vulgaris. *Cutis* 2006; 78: 11–20.
305. Hersle K, Gisslen H. Minocycline in acne vulgaris: a double-blind study. *Curr Ther Res Clin Exp* 1976; 19: 339–342.
306. Lane P, Williamson DM. Treatment of acne vulgaris with tetracycline hydrochloride: a double-blind trial with 51 patients. *Br Med J* 1969; 2: 76–79.
307. Stewart WD, Maddin S, Nelson AJ, Danto JL. Therapeutic agents in acne vulgaris. I. Tetracycline. *Can Med Assoc J* 1963; 89: 1096–1097.
308. Wong RC, Kang S, Heezen JL, Voorhees JJ, Ellis CN. Oral ibuprofen and tetracycline for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 1076–1081.
309. Toossi P, Farshchian M, Malekzad F, Mohtasham N, Kimyai-Asadi A. Subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate facial acne. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 1149–1152.
310. Bleeker J, Hellgren L, Vincent J. Effect of systemic erythromycin stearate on the inflammatory lesions and skin surface fatty acids in acne vulgaris. *Dermatologica* 1981; 162: 342–349.
311. Bleeker J. Tolerance and efficacy of erythromycin stearate tablets versus enteric-coated erythromycin base capsules in the treatment of patients with acne vulgaris. *J Int Med Res* 1983; 11: 38–41.
312. Pierard-Franchimont C, Goffin V, Arrese JE et al. Lymecycline and minocycline in inflammatory acne: a randomized, double-blind, intent-to-treat study on clinical and in vivo antibacterial efficacy. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15: 112–119.
313. Hubbell CG, Hobbs ER, Rist T, White JW Jr. Efficacy of minocycline compared with tetracycline in treatment of acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1982; 118: 989–992.
314. Khanna N. Treatment of acne vulgaris with oral tetracyclines. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1993; 29: 74–76.
315. Samuelson JS. An accurate photographic method for grading acne: initial use in a double-blind clinical comparison of minocycline and tetracycline. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 461–467.
316. Akman A, Durusoy C, Senturk M, Koc CK, Soyurk D, Alpsoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 467–473.
317. Kapadia N. Comparative efficacy and safety and efficacy of systemic 13-cis retinoic acid 20 mg/day vs 40 mg/day in acne vulgaris. *J Pak Assoc Dermatol* 2005; 15: 238–241.

318. Hillstrom L, Pettersson L, Hellbe L, Kjellin A, Leczinsky CG, Nordwall C. Comparison of oral treatment with zinc sulphate and placebo in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1977; 97: 681–684.
319. Goöransson K, Liden S, Odsell L. Oral zinc in acne vulgaris: a clinical and methodological study. *Acta Derm Venereol* 1978; 58: 443–448.
320. Liden S, Goransson K, Odsell L. Clinical evaluation in acne. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh) 1980; Suppl. 89: 47–52.
321. Verma KC, Saini AS, Dhamija SK. Oral zinc sulphate therapy in acne vulgaris: a double-blind trial. *Acta Derm Venereol* 1980; 60: 337–340.
322. Weismann K, Wadskov S, Sondergaard J. Oral zinc sulphate therapy for acne vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1977; 57: 357–360.
323. Harrison PV. A comparison of doxycycline and minocycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1988; 13: 242–244.
324. Burton J. A placebo-controlled study to evaluate the efficacy of topical tetracycline and oral tetracycline in the treatment of mild to moderate acne. *Dermatology Research Group. J Int Med Res* 1990; 18: 94–103.
325. Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, Graser T. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception* 2009; 79: 282–289.
326. Gruber DM, Sator MO, Joura EA, Kokoschka EM, Heinze G, Huber JC. Topical cyproterone acetate treatment in women with acne: a placebo-controlled trial. *Arch Dermatol* 1998; 134: 459–463.
327. Katz HI, Kempers S, Akin MD, Dunlap F, Whiting D, Norbart TC. Effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on the skin. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5: 248–255.
328. Kranzlin HT, Nap MA. The effect of a phasic oral contraceptive containing Desogestrel on seborrhea and acne. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2006; 11: 6–13.
329. Colver GB, Mortimer PS, Dawber RP. Cyproterone acetate and two doses of oestrogen in female acne; a double-blind comparison. *Br J Dermatol* 1988; 118: 95–99.
330. Miller JA, Wojnarowska FT, Dowd PM et al. Anti-androgen treatment in women with acne: a controlled trial. *Br J Dermatol* 1986; 114: 705–716.
331. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, Aghassi D, Suthamjariya K, Anderson RR. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 183–192.
332. Horfelt C, Stenquist B, Halldin CB, Ericson MB, Wennberg AM. Single low-dose red light is as efficacious as methyl-aminolevulinate – photodynamic therapy for treatment of acne: clinical assessment and fluorescence monitoring. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 372–378.
333. Horfelt C, Funk J, Frohm-Nilsson M, Wiegleb Edstrom D, Wennberg AM. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy for treatment of facial acne vulgaris: results of a randomized, controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 608–613.
334. Na JI, Suh DH. Red light phototherapy alone is effective for acne vulgaris: randomized, single-blinded clinical trial. *Dermatol Surg* 2007; 33: 1228–1233; discussion 1233.
335. Pollock B, Turner D, Stringer MR et al. Topical aminolaevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris: a study of clinical efficacy and mechanism of action. *Br J Dermatol* 2004; 151: 616–622.
336. Gold MH, Rao J, Goldman MP et al. A multicenter clinical evaluation of the treatment of mild to moderate inflammatory acne vulgaris of the face with visible blue light in comparison to topical 1% clindamycin antibiotic solution. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 64–70.
337. Sami NA, Attia AT, Badawi AM. Phototherapy in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 627–632.
338. Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wiegell SR, Wulf HC. Long-pulsed dye laser versus long-pulsed dye laser-assisted photodynamic therapy for acne vulgaris: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 387–394.
339. Jung JY, Choi YS, Yoon MY, Min SU, Suh DH. Comparison of a pulsed dye laser and a combined 585/1,064-nm laser in the treatment of acne vulgaris. *Dermatol Surg* 2009; 35: 1181–1187.

340. Leheta TM. Role of the 585-nm pulsed dye laser in the treatment of acne in comparison with other topical therapeutic modalities. *J Cosmet Laser Ther* 2009; 11: 118–124.
341. Orringer JS, Kang S, Hamilton T et al. Treatment of acne vulgaris with a pulsed dye laser: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:2834–2839.
342. Seaton ED, Charakida A, Mouser PE, Grace I, Clement RM, Chu AC. Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1347–1352.
343. Bowes LE, Manstein D, Rox Andersen R. Effects of 532 nm KTP laser exposure on acne and sebaceous glands. *Lasers Med Sci* 2003; 18: S6–S7.
344. Baugh WP, Kucaba WD. Nonablative phototherapy for acne vulgaris using the KTP 532 nm laser. *Dermatol Surg* 2005; 31: 1290–1296.
345. Oh SH, Ryu DJ, Han EC, Lee KH, Lee JH. A comparative study of topical 5-aminolevulinic acid incubation times in photodynamic therapy with intense pulsed light for the treatment of inflammatory acne. *Dermatol Surg* 2009; 35: 1918–1926.
346. Rojanamatin J, Choawawanich P. Treatment of inflammatory facial acne vulgaris with intense pulsed light and short contact of topical 5-aminolevulinic acid: a pilot study. *Dermatol Surg* 2006; 32: 991–996; discussion 996–997.
347. Santos MA, Belo VG, Santos G. Effectiveness of photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone in the treatment of acne vulgaris: comparative study. *Dermatol Surg* 2005; 31: 910–915.
348. Paithankar DY, Ross EV, Saleh BA, Blair MA, Graham BS. Acne treatment with a 1,450 nm wavelength laser and cryogen spray cooling. *Lasers Surg Med* 2002; 31: 106–114.
349. Uebelhoer NS, Bogle MA, Dover JS, Arndt KA, Rohrer TE. Comparison of stacked pulses versus double-pass treatments of facial acne with a 1,450-nm laser. *Dermatol Surg* 2007; 33: 552–559.
350. Wang SQ, Counters JT, Flor ME, Zelickson BD. Treatment of inflammatory facial acne with the 1,450 nm diode laser alone versus microdermabrasion plus the 1,450 nm laser: a randomized, split-face trial. *Dermatol Surg* 2006; 32: 249–255; discussion 255.
351. Orringer JS, Kang S, Maier L et al. A randomized, controlled, split-face clinical trial of 1320-nm Nd:YAG laser therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 432–438.
352. Orringer JS, Sachs DL, Bailey E, Kang S, Hamilton T, Voorhees JJ. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, split-face clinical trial of topical aminolevulinic acid and pulsed dye laser therapy. *J Cosmet Dermatol* 2010; 9: 28–34.
353. Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using methyl aminolevulinate: a blinded, randomized, controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 969–976.
354. Horfelt C, Stenquist B, Larko O, Faergemann J, Wennberg AM. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a pilot study of the dose response and mechanism of action. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 325–329.
355. Thorneycroft IH, Stanczyk FZ, Bradshaw KD, Ballagh SA, Nichols M, Weber ME. Effect of low-dose oral contraceptives on androgenic markers and acne. *Contraception* 1999; 60: 255–262.
356. Gerlinger C, Staedtler G, Götzelmann R, Graupe K, Endrikat J. A noninferiority margin for acne lesion counts. *Drug Information J* 2008; 42: 607–615.

Evidence-Based Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acne. American Academy of Pediatrics. 2013

1. Eichenfield LF, Fowler JF Jr, Fried RG, Friedlander SF, Levy ML, Webster GF. Perspectives on therapeutic options for acne: an update. *Semin Cutan Med Surg*. 2010; 29(2 suppl 1):13–16
2. Tom WL, Friedlander SF. Acne through the ages: case-based observations through childhood and adolescence. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008; 47(7):639–651
3. Krakowski AC, Eichenfield LF. Pediatric acne: clinical presentations, evaluation, and management. *J Drugs Dermatol*. 2007; 6(6):589–593
4. Cantatore-Francis JL, Glick SA. Childhood acne: evaluation and management. *Dermatol Ther*. 2006; 19(4):202–209

5. Jansen T, Burgdorf WH, Plewig G. Pathogenesis and treatment of acne in childhood. *Pediatr Dermatol*. 1997;14(1):17–21
6. Piggott CDS, Eichenfield LF, Lucky AW. Acne in children. In: Shalita AR, Del Rosso JQ, Webster GF, eds. *Acne Vulgaris*. New York, NY: Informa Healthcare; 2011:182–197
7. Marcoux D, McCuaig CC, Powell J. Prepubertal acne: clinical presentation, evaluation, and treatment. *J Cutan Med Surg*. 1998;2(suppl 3):2–6
8. Cunliffe WJ, Baron SE, Coulson IH. A clinical and therapeutic study of 29 patients with infantile acne. *Br J Dermatol*. 2001; 145(3):463–466
9. Herane MI, Ando I. Acne in infancy and acne genetics. *Dermatology*. 2003;206(1):24–28
10. Lucky AW, Koltun W, Thiboutot D, et al. A combined oral contraceptive containing 3-mg drospirenone/ 20-microg ethinylestradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebocontrolled study evaluating lesion counts and participant self-assessment. *Cutis*. 2008;82(2):143–150
11. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(suppl 1):S1–S37
12. Thielitz A, Sidou F, Gollnick H. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel, 0.1%. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(6):747–753
13. Demircay Z, Seckin D, Senol A, Demir F. Patient's perspective: an important issue not to be overlooked in assessing acne severity. *Eur J Dermatol*. 2008;18(2):181–184
14. Aktan S, Ozmen E, Sanli B. Anxiety, depression, and nature of acne vulgaris in adolescents. *Int J Dermatol*. 2000;39(5):354–357
15. Kellett SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1999;140(2):273–282
16. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol*. 1999;140(4):672–676
17. Tan JK, Vasey K, Fung KY. Beliefs and perceptions of patients with acne. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(3):439–445

Guidelines of care for acne vulgaris management. American Academy of Dermatology. 2007

1. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman JL, Ewigman B, et al. Simplifying the language of evidence to improve patient care: Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in medical literature. *J Fam Pract* 2004;53:111–20.
2. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy: a methodologic review. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:231–40.
3. Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, Webster SB, Cunliffe WJ, Katz HI, et al. Report of the Consensus Conference on Acne Classification. Washington, D.C., March 24 and 25, 1990. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:495–500.
4. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol* 1997;36:416–8.
5. Allen BS, Smith JG Jr. Various parameters for grading acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1982;118:23–5.
6. Lucky AW, Barber BL, Girman CJ, Williams J, Ratterman J, Waldstreicher J. A multirater validation study to assess the reliability of acne lesion counting. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:559–65.
7. Cook CH, Centner RL, Michaels SE. An acne grading method using photographic standards. *Arch Dermatol* 1979;115:571–5.
8. Gibson JR, Harvey SG, Barth J, Darley CR, Reshad H, Burke CA. Assessing inflammatory acne vulgaris—correlation between clinical and photographic methods. *Br J Dermatol* 1984; 111(suppl 27):168–70.
9. Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris—the Leeds technique. *Br J Dermatol* 1984;111:83–92.

10. Motley RJ, Finlay AY. Practical use of a disability index in the routine management of acne. *Clin Exp Dermatol* 1992;17: 1-3.
11. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol* 1995;132:942-9.
12. Martin AR, Lookingbill DP, Botek A, Light J, Thiboutot D, Girman CJ. Health-related quality of life among patients with facial acne—assessment of a new acne-specific questionnaire. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:380-5.
13. Lasek RJ, Chren MM. Acne vulgaris and the quality of life of adult dermatology patients. *Arch Dermatol* 1998;134:454-8.
14. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol* 1999;140:672-6.
15. Gupta MA, Johnson AM, Gupta AK. The development of an Acne Quality of Life scale: reliability, validity, and relation to subjective acne severity in mild to moderate acne vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1998;78:451-6.
16. Cove JH, Cunliffe WJ, Holland KT. Acne vulgaris: is the bacterial population size significant? *Br J Dermatol* 1980; 102:277-80.
17. Bojar RA, Hittel N, Cunliffe WJ, Holland KT. Direct analysis of resistance in the cutaneous microflora during treatment of acne vulgaris with topical 1% nadifloxacin and 2% erythromycin. *Drugs* 1995;49(suppl 2):164-7.
18. Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol* 1989;121: 51-7.
19. Harkaway KS, McGinley KJ, Foglia AN, Lee WL, Fried F, Shalita AR, et al. Antibiotic resistance patterns in coagulase-negative staphylococci after treatment with topical erythromycin, benzoyl peroxide, and combination therapy. *Br J Dermatol* 1992;126:586-90.
20. Lawrence DM, Katz M, Robinson TW, Newman MC, McGarrigle HH, Shaw M, et al. Reduced sex hormone binding globulin and derived free testosterone levels in women with severe acne. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981;15:87-91.
21. Bunker CB, Newton JA, Kilborn J, Patel A, Conway GS, Jacobs HS, et al. Most women with acne have polycystic ovaries. *Br J Dermatol* 1989;121:675-80.
22. Lucky AW, Biro FM, Simbartl LA, Morrison JA, Sorg NW. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study. *J Pediatr* 1997; 130:30-9.
23. Timpatanapong P, Rojanasakul A. Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne. *J Dermatol* 1997;24:223-9.
24. Lucky AW. Endocrine aspects of acne. *Pediatr Clin North Am* 1983;30:495-9.
25. Christiansen JV, Gadborg E, Ludvigsen K, Meier CH, Norholm A, Pedersen D, et al. Topical tretinoin, vitamin A acid (Ainol) in acne vulgaris. A controlled clinical trial. *Dermatologica* 1974; 148:82-9.
26. Bradford LG, Montes LF. Topical application of vitamin A acid in acne vulgaris. *South Med J* 1974;67:683-7.
27. Krishnan G. Comparison of two concentrations of tretinoin solution in the topical treatment of acne vulgaris. *Practitioner* 1976;216:106-9.
28. Chalker DK, Leshner JL Jr, Smith JG Jr, Klauda HC, Pochi PE, Jacoby WS, et al. Efficacy of topical isotretinoin 0.05% gel in acne vulgaris: results of a multicenter, doubleblind investigation. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:251-4.
29. Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, Ellis CN, Greenspan A, Katz HI, et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1996;34: 482-5.
30. Clucas A, Verschoore M, Sorba V, Poncet M, Baker M, Czernielewski J. Adapalene 0.1% gel is better tolerated than tretinoin 0.025% gel in acne patients. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:S116-8.

31. Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B, Forstrom L, Heenen M, Orfanos CE, et al. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and U.S. multicenter trials. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:S126-34.
32. Dunlap FE, Mills OH, Tuley MR, Baker MD, Plott RT. Adapalene 0.1% gel for the treatment of acne vulgaris: its superiority compared to tretinoin 0.025% cream in skin tolerance and patient preference. *Br J Dermatol* 1998;139(suppl 52):17-22.
33. Galvin SA, Gilbert R, Baker M, Guibal F, Tuley MR. Comparative tolerance of adapalene 0.1% gel and six different tretinoin formulations. *Br J Dermatol* 1998;139(suppl 52):34-40.
34. Grosshans E, Marks R, Mascaró JM, Torras H, Meynadier J, Alirezai M, et al. Evaluation of clinical efficacy and safety of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in the treatment of acne vulgaris, with particular reference to the onset of action and impact on quality of life. *Br J Dermatol* 1998;139(suppl 52):26-33.
35. Mills OH Jr, Berger RS. Irritation potential of a new topical tretinoin formulation and a commercially-available tretinoin formulation as measured by patch testing in human subjects. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:S11-6.
36. Ioannides D, Rigopoulos D, Katsambas A. Topical adapalene gel 0.1% vs. isotretinoin gel 0.05% in the treatment of acne vulgaris: a randomized open-label clinical trial. *Br J Dermatol* 2002;147:523-7.
37. Kakita L. Tazarotene versus tretinoin or adapalene in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:S51-4.
38. Shalita AR, Chalker DK, Griffith RF, Herbert AA, Hickman JG, Maloney JM, et al. Tazarotene gel is safe and effective in the treatment of acne vulgaris: a multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis* 1999;63:349-54.
39. Ellis CN, Millikan LE, Smith EB, Chalker DM, Swinyer LJ, Katz IH, et al. Comparison of adapalene 0.1% solution and tretinoin 0.025% gel in the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1998;139(suppl 52):41-7.
40. Webster GF, Berson D, Stein LF, Fivenson DP, Tanghetti EA, Ling M. Efficacy and tolerability of once-daily tazarotene 0.1% gel versus once-daily tretinoin 0.025% gel in the treatment of facial acne vulgaris: a randomized trial. *Cutis* 2001; 67(Suppl 6):4-9.
41. Lucky AW, Cullen SI, Jarratt MT, Quigley JW. Comparative efficacy and safety of two 0.025% tretinoin gels: results from a multicenter double-blind, parallel study. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:S17-23.
42. Belknap BS. Treatment of acne with 5% benzoyl peroxide gel or 0.05% retinoic acid cream. *Cutis* 1979;23:856-9.
43. Bucknall JH, Murdoch PN. Comparison of tretinoin solution and benzoyl peroxide lotion in the treatment of acne vulgaris. *Curr Med Res Opin* 1977;5:266-8.
44. Montes LF. Acne vulgaris: treatment with topical benzoyl peroxide acetone gel. *Cutis* 1977;19:681-5.
45. Hughes BR, Norris JF, Cunliffe WJ. A double-blind evaluation of topical isotretinoin 0.05%, benzoyl peroxide gel 5% and placebo in patients with acne. *Clin Exp Dermatol* 1992;17: 165-8.
46. Cunliffe WJ, Dodman B, Ead R. Benzoyl peroxide in acne. *Practitioner* 1978;220:479-82.
47. Fyrand O, Jakobsen HB. Water-based versus alcohol-based benzoyl peroxide preparations in the treatment of acne vulgaris. *Dermatologica* 1986;172:263-7.
48. Schutte H, Cunliffe WJ, Forster RA. The short-term effects of benzoyl peroxide lotion on the resolution of inflamed acne lesions. *Br J Dermatol* 1982;106:91-4.
49. Yong CC. Benzoyl peroxide gel therapy in acne in Singapore. *Int J Dermatol* 1979;18:485-8.
50. Smith EB, Padilla RS, McCabe JM, Becker LE. Benzoyl peroxide lotion (20 percent) in acne. *Cutis* 1980;25:90-2.
51. Mills OH Jr, Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1986;25:664-7.
52. Bernstein JE, Shalita AR. Topically applied erythromycin in inflammatory acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1980;2: 318-21.

53. Jones EL, Crumley AF. Topical erythromycin vs blank vehicle in a multiclinic acne study. *Arch Dermatol* 1981;117:551-3.
54. Prince RA, Busch DA, Hepler CD, Feldick HG. Clinical trial of topical erythromycin in inflammatory acne. *Drug Intell Clin Pharm* 1981;15:372-6.
55. Leshner JL Jr, Chalker DK, Smith JG Jr, Guenther LC, Ellis CN, Voorhees JJ, et al. An evaluation of a 2% erythromycin ointment in the topical therapy of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:526-31.
56. Pochi PE, Bagatell FK, Ellis CN, Stoughton RB, Whitmore CG, Saatjian GD, et al. Erythromycin 2 percent gel in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1988;41:132-6.
57. Dobson RL, Belknap BS. Topical erythromycin solution in acne. Results of a multiclinic trial. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:478-82.
58. Mills O Jr, Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol* 2002; 82:260-5.
59. Padilla RS, McCabe JM, Becker LE. Topical tetracycline hydrochloride vs. topical clindamycin phosphate in the treatment of acne: a comparative study. *Int J Dermatol* 1981;20:445-8.
60. Thomas DR, Raimer S, Smith EB. Comparison of topical erythromycin 1.5 percent solution versus topical clindamycin phosphate 1.0 percent solution in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1982;29:624-5, 628-32.
61. Shalita AR, Smith EB, Bauer E. Topical erythromycin vs clindamycin therapy for acne. A multicenter, double-blind comparison. *Arch Dermatol* 1984;120:351-5.
62. Leyden JJ, Shalita AR, Saatjian GD, Sefton J. Erythromycin 2% gel in comparison with clindamycin phosphate 1% solution in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:822-7.
63. McKenzie MW, Beck DC, Popovich NG. Topical clindamycin formulations for the treatment of acne vulgaris. An evaluation. *Arch Dermatol* 1981;117:630-4.
64. Kuhlman DS, Callen JP. A comparison of clindamycin phosphate 1 percent topical lotion and placebo in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1986;38:203-6.
65. Becker LE, Bergstresser PR, Whiting DA, Clendenning WE, Dobson RL, Jordan WP, et al. Topical clindamycin therapy for acne vulgaris. A cooperative clinical study. *Arch Dermatol* 1981;117:482-5.
66. Ellis CN, Gammon WR, Stone DZ, Heezen-Wehner JL. A comparison of Cleocin T Solution, Cleocin T Gel, and placebo in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1988;42: 245-7.
67. Glass D, Boorman GC, Stables GI, Cunliffe WJ, Goode K. A placebo-controlled clinical trial to compare a gel containing a combination of isotretinoin (0.05%) and erythromycin (2%) with gels containing isotretinoin (0.05%) or erythromycin (2%) alone in the topical treatment of acne vulgaris. *Dermatology* 1999;199:242-7.
68. Mills OH Jr, Kligman AM. Treatment of acne vulgaris with topically applied erythromycin and tretinoin. *Acta Derm Venereol* 1978;58:555-7.
69. Richter JR, Bousema MT, De Bouille KLV, Degreef HJ, Poli F. Efficacy of a fixed clindamycin phosphate 1.2%, tretinoin 0.025% gel formulation (Velac) in the topical control of facial acne lesions. *J Dermatolog Treat* 1998;9:81-90.
70. Zouboulis CC, Derumeaux L, Decroix J, Maciejewska-Udziela B, Cambazard F, Stuhler A. A multicentre, single-blind, randomized comparison of a fixed clindamycin phosphate/tretinoin gel formulation (Velac) applied once daily and a clindamycin lotion formulation (Dalacin T) applied twice daily in the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 143:498-505.
71. Rietschel RL, Duncan SH. Clindamycin phosphate used in combination with tretinoin in the treatment of acne. *Int J Dermatol* 1983;22:41-3.
72. Chalker DK, Shalita A, Smith JG Jr, Swann RW. A double-blind study of the effectiveness of a 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide combination in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:933-6.

73. Tschen EH, Katz HI, Jones TM, Monroe EW, Kraus SJ, Connolly MA, et al. A combination benzoyl peroxide and clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide, clindamycin phosphate, and vehicle in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2001;67:165-9.
74. Leyden JJ, Hickman JG, Jarratt MT, Stewart DM, Levy SF. The efficacy and safety of a combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide alone and a benzoyl peroxide/erythromycin combination product. *J Cutan Med Surg* 2001;5:37-42.
75. Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, Katz HI, Kempers SE, Huerter CJ, et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:590-5.
76. Shalita AR. Treatment of mild and moderate acne vulgaris with salicylic acid in an alcohol-detergent vehicle. *Cutis* 1981;28:556-8, 561.
77. Cunliffe WJ, Holland KT. Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;143:31-4.
78. Katsambas A, Graupe K, Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;143:35-9.
79. Hjørth N, Graupe K. Azelaic acid for the treatment of acne. A clinical comparison with oral tetracycline. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;143:45-8.
80. Elstein W. Topical deodorized polysulfides. Broadscope acne therapy. *Cutis* 1981;28:468-72.
81. Hurley HJ, Shelley WB. Special topical approach to the treatment of acne. Suppression of sweating with aluminum chloride in an anhydrous formulation. *Cutis* 1978;22: 696-703.
82. Hjørth N, Storm D, Dela K. Topical anhydrous aluminum chloride formulation in the treatment of acne vulgaris: a double-blind study. *Cutis* 1985;35:499-500.
83. Cochran RJ, Tucker SB, Flannigan SA. Topical zinc therapy for acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1985;24:188-90.
84. Stainforth J, MacDonald-Hull S, Papworth-Smith JW, Eady EA. A single-blind comparison of topical erythromycin/zinc lotion and oral minocycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 1993;4:119-22.
85. Bojar RA, Eady EA, Jones CE, Cunliffe WJ, Holland KT. Inhibition of erythromycin-resistant propionibacteria on the skin of acne patients by topical erythromycin with and without zinc. *Br J Dermatol* 1994;130:329-36.
86. Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. *Arch Fam Med* 2000;9:179-87.
87. Lebrun CM. Rosac cream with sunscreens (sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5%). *Skinmed* 2004;3:92.
88. Tarimci N, Sener S, Kilinc T. Topical sodium sulfacetamide/sulfur lotion. *J Clin Pharm Ther* 1997;22:301.
89. Lane P, Williamson DM. Treatment of acne vulgaris with tetracycline hydrochloride: a double-blind trial with 51 patients. *Br Med J* 1969;2:76-9.
90. Smith JG Jr, Chalker DK, Wehr RF. The effectiveness of topical and oral tetracycline for acne. *South Med J* 1976;69: 695-7.
91. Gratton D, Raymond GP, Guertin-Larochelle S, Maddin SW, Leneck CM, Warner J, et al. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of acne. Results of a multiclinic trial. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:50-3.
92. Katsambas A, Towarky AA, Stratigos J. Topical clindamycin phosphate compared with oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1987;116:387-91.
93. Braathen LR. Topical clindamycin versus oral tetracycline and placebo in acne vulgaris. *Scand J Infect Dis Suppl* 1984; 43:71-5.
94. Anderson RL, Cook CH, Smith DE. The effect of oral and topical tetracycline on acne severity and on surface lipid composition. *J Invest Dermatol* 1976;66:172-7.
95. Blaney DJ, Cook CH. Topical use of tetracycline in the treatment of acne: a double-blind study comparing topical and oral tetracycline therapy and placebo. *Arch Dermatol* 1976;112:971-3.

96. Rapaport M, Puhvel SM, Reisner RM. Evaluation of topical erythromycin and oral tetracycline in acne vulgaris. *Cutis* 1982;30:122-6, 130, 132-5.
97. Norris JF, Hughes BR, Basey AJ, Cunliffe WJ. A comparison of the effectiveness of topical tetracycline, benzoyl-peroxide gel and oral oxytetracycline in the treatment of acne. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:31-3.
98. Sauer GC. Safety of long-term tetracycline therapy for acne. *Arch Dermatol* 1976;112:1603-5.
99. Baer RL, Leshaw SM, Shalita AR. High-dose tetracycline therapy in severe acne. *Arch Dermatol* 1976;112:479-81.
100. Plewig G, Petrozzi JW, Berendes U. Double-blind study of doxycycline in acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1970;101:435-8.
101. Harrison PV. A comparison of doxycycline and minocycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1988; 13:242-4.
102. Skidmore R, Kovach R, Walker C, Thomas J, Bradshaw M, Leyden J, et al. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol* 2003; 139:459-64.
103. Hersle K, Gisslen H. Minocycline in acne vulgaris: a doubleblind study. *Curr Ther Res Clin Exp* 1976;19:339-42.
104. Sheehan-Dare RA, Papworth-Smith J, Cunliffe WJ. A doubleblind comparison of topical clindamycin and oral minocycline in the treatment of acne vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1990;70:534-7.
105. Samuelson JS. An accurate photographic method for grading acne: initial use in a double-blind clinical comparison of minocycline and tetracycline. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12:461-7.
106. Poliak SC, DiGiovanna JJ, Gross EG, Gantt G, Peck GL. Minocycline-associated tooth discoloration in young adults. *JAMA* 1985;254:2930-2.
107. Goulden V, Glass D, Cunliffe WJ. Safety of long-term highdose minocycline in the treatment of acne. *Br J Dermatol* 1996;134:693-5.
108. Gammon WR, Meyer C, Lantis S, Shenefelt P, Reizner G, Cripps DJ. Comparative efficacy of oral erythromycin versus oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris. A doubleblind study. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:183-6.
109. Al-Mishari MA. Clinical and bacteriological evaluation of tetracycline and erythromycin in acne vulgaris. *Clin Ther* 1987;9:273-80.
110. Parsad D, Pandhi R, Nagpal R, Negi KS. Azithromycin monthly pulse vs daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol* 2001;28:1-4.
111. Christian GL, Krueger GG. Clindamycin vs placebo as adjunctive therapy in moderately severe acne. *Arch Dermatol* 1975; 111:997-1000.
112. Cunliffe WJ, Cotterill JA. Clindamycin as an alternative to tetracycline in severe acne vulgaris. *Practitioner* 1973;210: 698-700.
113. Poulos ET, Tedesco FJ. Acne vulgaris: double-blind trial comparing tetracycline and clindamycin. *Arch Dermatol* 1976;112:974-6.
114. Panzer JD, Poche W, Meek TJ, Derbes VJ, Atkinson W. Acne treatment: a comparative efficacy trial of clindamycin and tetracycline. *Cutis* 1977;19:109-11.
115. Stoughton RB, Cornell RC, Gange RW, Walter JF. Doubleblind comparison of topical 1 percent clindamycin phosphate (Cleocin T) and oral tetracycline 500 mg/day in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1980;26:424-5, 429.
116. Macdonald RH, Macconnell LE, Dunsmore IR. Trimethoprim-sulphamethoxazole versus placebo in acne vulgaris. *Br J Clin Pract* 1972;26:97-8.
117. Hersle K. Trimethoprim-sulphamethoxazole in acne vulgaris. A double-blind study. *Dermatologica* 1972;145:187-91.
118. Cotterill JA, Cunliffe WJ, Forster RA, Williamson DM, Bulusu L. A comparison of trimethoprim-sulphamethoxazole with oxytetracycline in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1971;84: 366-9.
119. Gibson JR, Darley CR, Harvey SG, Barth J. Oral trimethoprim versus oxytetracycline in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1982;107:221-4.

120. Bottomley WW, Cunliffe WJ. Oral trimethoprim as a third-line antibiotic in the management of acne vulgaris. *Dermatology* 1993;187:193-6.
121. Miller YW, Eady EA, Lacey RW, Cove JH, Joanes DN, Cunliffe WJ. Sequential antibiotic therapy for acne promotes the carriage of resistant staphylococci on the skin of contacts. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:829-37.
122. Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, Robisch DM, Lebwohl M, Swinyer LJ. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:746-54.
123. Olson WH, Lippman JS, Robisch DM. The duration of response to norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris. *Int J Fertil Womens Med* 1998;43: 286-90.
124. Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, Washenik K, Roberts J, Harrison DD. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril* 2001;76:461-8.
125. Leyden J, Shalita A, Hordinsky M, Swinyer L, Stanczyk FZ, Weber ME. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: A randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:399-409.
126. Thorneycroft IH, Stanczyk FZ, Bradshaw KD, Ballagh SA, Nichols M, Weber ME. Effect of low-dose oral contraceptives on androgenic markers and acne. *Contraception* 1999;60: 255-62.
127. Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology* 2001;203:38-44.
128. Rosen MP, Breitkopf DM, Nagamani M. A randomized controlled trial of second- versus third-generation oral contraceptives in the treatment of acne vulgaris. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1158-60.
129. Thorneycroft H, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis* 2004;74:123-30.
130. Huber J, Walch K. Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses. *Contraception* 2006;73:23-9.
131. Goodfellow A, Alaghband-Zadeh J, Carter G, Cream JJ, Holland S, Scully J, et al. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. *Br J Dermatol* 1984; 111:209-14.
132. Muhlemann MF, Carter GD, Cream JJ, Wise P. Oral spironolactone: an effective treatment for acne vulgaris in women. *Br J Dermatol* 1986;115:227-32.
133. Hatwal A, Bhatt RP, Agrawal JK, Singh G, Bajpai HS. Spironolactone and cimetidine in treatment of acne. *Acta Derm Venereol* 1988;68:84-7.
134. Greenwood R, Brummitt L, Burke B, Cunliffe WJ. Acne: double blind clinical and laboratory trial of tetracycline, oestrogencyproterone acetate, and combined treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1231-5.
135. Miller JA, Wojnarowska FT, Dowd PM, Ashton RE, O'Brien TJ, Griffiths WA, et al. Anti-androgen treatment in women with acne: a controlled trial. *Br J Dermatol* 1986;114:705-16.
136. Fugere P, Percival-Smith RK, Lussier-Cacan S, Davignon J, Farquhar D. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of acne. A comparative dose-response study of the estrogen component. *Contraception* 1990;42:225-34.
137. Nader S, Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, Steinberger E. Acne and hyperandrogenism: impact of lowering androgen levels with glucocorticoid treatment. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11:256-9.
138. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:644-6.
139. Goldstein JA, Socha-Szott A, Thomsen RJ, Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS. Comparative effect of isotretinoin and etretinate on acne and sebaceous gland secretion. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:760-5.

140. King K, Jones DH, Daltrey DC, Cunliffe WJ. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol* 1982;107:583-90.
141. Peck GL, Olsen TG, Butkus D, Pandya M, Arnaud-Battandier J, Gross EG, et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:735-45.
142. Strauss JS, Stranieri AM. Changes in long-term sebum production from isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:751-6.
143. Jones DH, King K, Miller AJ, Cunliffe WJ. A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1983;108:333-43.
144. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Konecky E, Pochi PE, Comite H, et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:490-6.
145. Lester RS, Schachter GD, Light MJ. Isotretinoin and tetracycline in the management of severe nodulocystic acne. *Int J Dermatol* 1985;24:252-7.
146. Chivot M, Midoun H. Isotretinoin and acne—a study of relapses. *Dermatologica* 1990;180:240-3.
147. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris—10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993;129:292-6.
148. Lehucher-Ceyrac D, Weber-Buisset MJ. Isotretinoin and acne in practice: a prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology* 1993;186:123-8.
149. Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, Cunliffe WJ. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol* 1993; 129:297-301.
150. Goulden V, Clark SM, McGeown C, Cunliffe WJ. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol* 1997;137: 106-8.
151. Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, Hanifin JM, et al. A randomized trial of the efficacy of a new micronized formulation versus a standard formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:187-95.
152. McElwee NE, Schumacher MC, Johnson SC, Weir TW, Greene SL, Scotvold MJ, et al. An observational study of isotretinoin recipients treated for acne in a health maintenance organization. *Arch Dermatol* 1991;127:341-6.
153. Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, Hanifin JM, et al. Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne: A randomized trial comparing micronized isotretinoin with standard isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001;45: 196-207.
154. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 313:837-41.
155. Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992;26: 599-606.
156. Zech LA, Gross EG, Peck GL, Brewer HB. Changes in plasma cholesterol and triglyceride levels after treatment with oral isotretinoin. A prospective study. *Arch Dermatol* 1983;119: 987-93.
157. Bershada S, Rubinstein A, Paterniti JR, Le NA, Poliak SC, Heller B, et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *N Engl J Med* 1985;313: 981-5.
158. Leachman SA, Insogna KL, Katz L, Ellison A, Milstone LM. Bone densities in patients receiving isotretinoin for cystic acne. *Arch Dermatol* 1999;135:961-5.
159. Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:900-6. Erratum in *J Am Acad Dermatol* 2004;51:348.
160. Myhill JE, Leichtman SR, Burnett JW. Self-esteem and social assertiveness in patients receiving isotretinoin treatment for cystic acne. *Cutis* 1988;41:171-3.
161. Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:25-32.

162. Hull SM, Cunliffe WJ, Hughes BR. Treatment of the depressed and dysmorphophobic acne patient. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16:210-1.
163. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol* 2000;136:1231-6.
164. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24:92-102.
165. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol* 2005;141: 557-60.
166. Lehucher-Ceyrac D, de La Salmoniere P, Chastang C, Morel P. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients: results from a cohort of 237 patients. *Dermatology* 1999;198:278-83.
167. White GM, Chen W, Yao J, Wolde-Tsadik G. Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Arch Dermatol* 1998;134: 376-8.
168. Levine RM, Rasmussen JE. Intralesional corticosteroids in the treatment of nodulocystic acne. *Arch Dermatol* 1983;119: 480-1.
169. Potter RA. Intralesional triamcinolone and adrenal suppression in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1971;57: 364-70.
170. Kim SW, Moon SE, Kim JA, Eun HC. Glycolic acid versus Jessner's solution: which is better for facial acne patients? A randomized prospective clinical trial of split-face model therapy. *Dermatol Surg* 1999;25:270-3.
171. Wang CM, Huang CL, Hu CT, Chan HL. The effect of glycolic acid on the treatment of acne in Asian skin. *Dermatol Surg* 1997;23:23-9.
172. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg* 1999;25: 18-22.
173. Pepall LM, Cosgrove MP, Cunliffe WJ. Ablation of whiteheads by cautery under topical anaesthesia. *Br J Dermatol* 1991;125: 256-9.
174. Bassett IB, Pannowitz DL, Barnetson RS. A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. *Med J Aust* 1990;153:455-8.
175. Paranjpe P, Kulkarni PH. Comparative efficacy of four Ayurvedic formulations in the treatment of acne vulgaris: a double-blind randomised placebo-controlled clinical evaluation. *J Ethnopharmacol* 1995;49:127-32.
176. Lalla JK, Nandedkar SY, Paranjape MH, Talreja NB. Clinical trials of ayurvedic formulations in the treatment of acne vulgaris. *J Ethnopharmacol* 2001;78:99-102.
177. Ellerbroek WC. Hypotheses toward a unified field theory of human behavior with clinical application to acne vulgaris. *Perspect Biol Med* 1973;16:240-62.
178. Hughes H, Brown BW, Lawlis GF, Fulton JE Jr. Treatment of acne vulgaris by biofeedback relaxation and cognitive imagery. *J Psychosom Res* 1983;27:185-91.
179. Bett DG, Morland J, Yudkin J. Sugar consumption in acne vulgaris and seborrhoeic dermatitis. *Br Med J* 1967;3: 153-5.
180. Fulton JE Jr, Plewig G, Kligman AM. Effect of chocolate on acne vulgaris. *JAMA* 1969;210:2071-4.

New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. 2016

1. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(Suppl):S1-37.
2. Gollnick H, Finlay AY, Shear N, Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Can we describe acne as a chronic disease? If so, how and when? *Am J Clin Dermatol* 2008;9:279-84.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Classifications of diseases and functioning and disability. In: *Classifications of diseases and functioning and disability*. Vol 2008. National Center for Health Statistics; 2001 definition of disability reference. Available at <http://www.cdc.gov/nchs/icd9.htm>. Accessed February 23, 2009.

4. O'Halloran J, Miller GC, Britt H. Defining chronic conditions for primary care with ICPC-2. *Fam Pract* 2004;21:381-6.
5. Niemeier V, Kupfer J, Demmelbauer-Ebner M, Stangier U, Effendy I, Gieler U. Coping with acne vulgaris: evaluation of the chronic skin disorder questionnaire in patients with acne. *Dermatology* 1998;196:108-15.
6. Thiboutot DM, Lookingbill DP. Acne: acute or chronic disease? *J Am Acad Dermatol* 1995;32(Suppl):S2-5.
7. Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol* 1999;141:297-300.
8. Tan J. The Canadian acne epidemiological survey: baseline demographics and interim analysis [abstract]. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:15.
9. James WD. Clinical practice: acne. *N Engl J Med* 2005;352: 1463-72.
10. Kellett SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol* 1999;140:273-82.
11. Cunliffe WJ. Acne and unemployment. *Br J Dermatol* 1986; 115:386.
12. Zhang JZ, Li LF, Tu YT, Zheng J. A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel 0.1% after an initial treatment in combination with clindamycin topical solution 1% or after monotherapy with clindamycin topical solution 1%. *J Dermatolog Treat* 2004;15:372-8.
13. Leyden J, Thiboutot DM, Shalita AR, Webster G, Washenik K, Strober BE, et al. Comparison of tazarotene and minocycline maintenance therapies in acne vulgaris: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. *Arch Dermatol* 2006;142:605-12.
14. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Kerrouche N, Arsonnaud S, et al. Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. *Arch Dermatol* 2006;142:597-602.
15. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:577-80.
16. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:56-9.
17. Poli F, Pernet AM, Verschoore M. Epidemiological study on adult acne [abstract]. *J Am Acad Dermatol* 2007;56: AB13.
18. Poli F, Dre'no B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:541-5.
19. Kligman A. Postadolescent acne in women. *Cutis* 1992;48: 218-22.
20. Till AE, Goulden V, Cunliffe WJ, Holland KT. The cutaneous microflora of adolescent, persistent and late-onset acne patients does not differ. *Br J Dermatol* 2000;142:885-92.
21. Plewig G, Kligman A. *Acne and rosacea*. 3rd ed. New York: Springer; 2000.
22. Cunliffe WJ, Gollnick HPM. *Acne: diagnosis and management*. London: Taylor and Francis; 2001.
23. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003;121:20-7.
24. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun* 1995;63:3158-65.
25. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002;169: 1535-41.
26. Kapetanovic R, Cavaillon JM. Early events in innate immunity in the recognition of microbial pathogens. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7:907-18.
27. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol* 2005;153:1105-13.
28. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol* 2005;166:1691-9.

29. Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, Baker M, Hensby JC. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(Suppl):5-12.
30. Liu PT, Phan J, Tang D, Kanchanapoomi M, Hall B, Krutzik SR, et al. CD209(1) macrophages mediate host defense against *Propionibacterium acnes*. *J Immunol* 2008;180:4919-23.
31. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol* 2006; 126:2002-9.
32. Smith TM, Cong Z, Gilliland KL, Clawson GA, Thiboutot DM. Insulin-like growth factor-1 induces lipid production in human SEB-1 sebocytes via sterol response element-binding protein-1. *J Invest Dermatol* 2006;126:1226-32.
33. Zouboulis CC, Baron JM, Bohm M, Kippenberger S, Kurzen H, Reichrath J, et al. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Exp Dermatol* 2008;17:542-51.
34. Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res* 2007;39: 85-95.
35. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens, Greece)* 2004;3:9-26.
36. Wille JJ, Kydonieus A. Palmitoleic acid isomer (C16:1 Δ 6) in human skin sebum is effective against gram-positive bacteria. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16:176-87.
37. Georgel P, Crozat K, Lauth X, Makrantonaki E, Seltmann H, Sovath S, et al. A toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with gram-positive bacteria. *Infect Immun* 2005;73:4512-21.
38. Boehm KD, Yun JK, Strohl KP, Elmetts CA. Messenger RNAs for the multifunctional cytokines interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha are present in adnexal tissues and in dermis of normal human skin. *Exp Dermatol* 1995;4:335-41.
39. Zouboulis CC, Bohm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes: a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol* 2004;13(Suppl):31-5.
40. Ziegler CG, Krug AW, Zouboulis CC, Bornstein SR. Corticotropin releasing hormone and its function in the skin. *Horm Metab Res* 2007;39:106-9.
41. Slominski AT, Botchkarev V, Choudhry M, Fazal N, Fechner K, Furkert J, et al. Cutaneous expression of CRH and CRH-R: is there a "skin stress response system?" *Ann N Y Acad Sci* 1999;885:287-311.
42. Toyoda M, Morohashi M. New aspects in acne inflammation. *Dermatology* 2003;206:17-23.
43. Bohm M, Schiller M, Stander S, Seltmann H, Li Z, Brzoska T, et al. Evidence for expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes in vitro and in situ. *J Invest Dermatol* 2002; 118:533-9.
44. Zhang L, Anthonavage M, Huang Q, Li WH, Eisinger M. Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2003;994:154-61.
45. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M, et al. Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:7148-53.
46. Thielitz A, Ansorge S, Bank U, Tager M, Wrenger S, Gollhick H, et al. The ectopeptidases dipeptidyl peptidase IV (DP IV) and aminopeptidase N (APN) and their related enzymes as possible targets in the treatment of skin diseases. *Front Biosci* 2008;13:2364-75.
47. Zouboulis CC. Isotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells. *J Invest Dermatol* 2006;126: 2154-6.
48. Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis CC, Picardo M. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2006;126:2430-7.
49. Zouboulis CC. Leukotrien-antagonisten bei atopischen Erkrankungen und Akne. *Akt Dermatol* 2003;29:419-25.
50. Zouboulis CC, Saborowski A, Boschnakow A. Zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor, directly reduces sebum production. *Dermatology* 2005;210:36-8.

51. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Muller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J Mol Med* 2006;84:75-87.
52. Papakonstantinou E, Aletras AJ, Glass E, Tsogas P, Dionyssopoulos A, Adjaye J, et al. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J Invest Dermatol* 2005;125:673-84.
53. Lesens O, Haus-Cheymol R, Dubrous P, Verret C, Spiegel A, Bonnet R, et al. Methicillin-susceptible, doxycycline-resistant *Staphylococcus aureus*, Cote d'Ivoire. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:488-90.
54. Raum E, Lietzau S, von Baum H, Marre R, Brenner H. Changes in *Escherichia coli* resistance patterns during and after antibiotic therapy: a longitudinal study among outpatients in Germany. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:41-8.
55. Oprica C, Nord CE. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes*. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:204-13.
56. Eady EA, Cove JH. Topical antibiotic therapy: current status and future prospects. *Drugs Exp Clin Res* 1990;16:423-33.
57. Dre'no B, Bettoli V, Ochsendorf F, Perez-Lopez M, Mobacken H, Degreef H, et al. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol* 2004;14:391-9.
58. Del Rosso JQ, Leyden JJ. Status report on antibiotic resistance: implications for the dermatologist. *Dermatol Clin* 2007;25:127-32.
59. Nord CE, Oprica C. Antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*: microbiological and clinical aspects. *Anaerobe* 2006; 12:207-10.
60. Eady EA, Bojar RA, Jones CE, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria. *Br J Dermatol* 1996;134:107-13.
61. Eady EA, Farmery MR, Ross JI, Cove JH, Cunliffe WJ. Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients. *Br J Dermatol* 1994;131:331-6.
62. Eady AE, Cove JH, Layton AM. Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant? Implications of resistance for acne patients and prescribers. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:813-31.
63. Oprica C, Lofmark S, Lund B, Edlund C, Emtestam L, Nord CE. Genetic basis of resistance in *Propionibacterium acnes* strains isolated from diverse types of infection in different European countries. *Anaerobe* 2005;11:137-43.
64. Oprica C, Emtestam L, Lapins J, Borglund E, Nyberg F, Stenlund K, et al. Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* on the skin of patients with moderate to severe acne in Stockholm. *Anaerobe* 2004;10:155-64.
65. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT. Comparative in vitro activities of retapamulin (SB-275833) against 141 clinical isolates of *Propionibacterium* spp., including 117 *P. acnes* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:379-81.
66. Mills O Jr, Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol* 2002;82:260-5.
67. Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, Cunliffe WJ, Po AI, O'Neill C, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364:2188-95.
68. Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S, Webster GF, Mills OH, Kligman AM. *Propionibacterium acnes* resistance to antibiotics in acne patients. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:41-5.
69. Eady EA. Bacterial resistance in acne. *Dermatology* 1998;196: 59-66.
70. Cooper AJ. Systematic review of *Propionibacterium acnes* resistance to systemic antibiotics. *Med J Aust* 1998;169: 259-61.
71. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003;148:467-78.

72. Levy RM, Huang EY, Roling D, Leyden JJ, Margolis DJ. Effect of antibiotics on the oropharyngeal flora in patients with acne. *Arch Dermatol* 2003;139:467-71.
73. Margolis DJ, Bowe WP, Hoffstad O, Berlin JA. Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections. *Arch Dermatol* 2005;141:1132-6.
74. Levy PY, Fenollar F, Stein A, Borriero F, Cohen E, Lebaill B, et al. *Propionibacterium acnes* postoperative shoulder arthritis: an emerging clinical entity. *Clin Infect Dis* 2008;46: 1884-6.
75. Berthelot P, Carricajo A, Aubert G, Akhavan H, Gazielly D, Lucht F. Outbreak of postoperative shoulder arthritis due to *Propionibacterium acnes* infection in nondebilitated patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:987-90.
76. Delahaye F, Fol S, Celard M, Vandenesch F, Beaune J, Bozio A, et al. *Propionibacterium acnes* infective endocarditis: study of 11 cases and review of literature [French]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005;98:1212-8.
77. Bagyalakshmi R, Madhavan HN, Therese KL. Development and application of multiplex polymerase chain reaction for the etiological diagnosis of infectious endophthalmitis. *J Postgrad Med* 2006;52:179-82.
78. Chanut V, Romaszko JP, Rolain JM, Beytout J. *Propionibacterium acnes* adenitis [French]. *Presse Med* 2005;34:1005-6.
79. Jakab E, Zbinden R, Gubler J, Ruef C, von Graevenitz A, Krause M. Severe infections caused by *Propionibacterium acnes*: an underestimated pathogen in late postoperative infections. *Yale J Biol Med* 1996;69:477-82.
80. Eady EA, Gloor M, Leyden JJ. *Propionibacterium acnes* resistance: a worldwide problem. *Dermatology* 2003;206:54-6.
81. Tan HH, Goh CL, Yeo MG, Tan ML. Antibiotic sensitivity of *Propionibacterium acnes* isolates from patients with acne vulgaris in a tertiary dermatological referral center in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2001;30:22-5.
82. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;357:1851-3.
83. Ross JI, Snelling AM, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ, Leyden JJ, et al. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the USA, Japan and Australia. *Br J Dermatol* 2001;144:339-46.
84. Espersen F. Resistance to antibiotics used in dermatological practice. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl):4-8.
85. Bhambri S, Del Rosso JQ, Desai A. Oral trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2007;79: 430-4.
86. Matsuzaki K, Omika K, Hasegawa M, Sato Y, Kobayashi I. Antibacterial activity of nadifloxacin against *Staphylococcus* and *Propionibacterium* isolated from patients with dermatological infections [French]. *Jpn J Antibiot* 2006;59:316-20.
87. Bikowski JB. Subantimicrobial dose doxycycline for acne and rosacea. *Skinmed* 2003;2:234-45.
88. Miyachi Y, Yoshioka A, Imamura S, Niwa Y. Effect of antibiotics on the generation of reactive oxygen species. *J Invest Dermatol* 1986;86:449-53.
89. Akamatsu H, Nishijima S, Takahashi M, Ushijima T, Asada Y. Effects of subminimal inhibitory concentrations of erythromycin, tetracycline, clindamycin, and minocycline on the neutrophil chemotactic factor production in *Propionibacterium acnes* biotypes 1-5. *J Dermatol* 1991;18:247-51.
90. Akamatsu H, Asada M, Komura J, Asada Y, Niwa Y. Effect of doxycycline on the generation of reactive oxygen species: a possible mechanism of action of acne therapy with doxycycline. *Acta Derm Venereol* 1992;72:178-9.
91. Weiss JS, Shavin JS. Topical retinoid and antibiotic combination therapy for acne management. *J Drugs Dermatol* 2004;3: 146-54.
92. Norris JF, Cunliffe WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol* 1988;118: 651-9.

93. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some etiological, clinical and therapeutic strategies. *Dermatology* 2003;206:11-6.
94. Thielitz A, Sidou F, Gollnick H. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel, 0.1%. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21: 747-53.
95. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(Suppl):S200-10.
96. Mills OH Jr, Marples RR, Kligman AM. Acne vulgaris: oral therapy with tetracycline and topical therapy with vitamin A. *Arch Dermatol* 1972;106:200-3.
97. Christiansen JV, Gadborg E, Ludvigsen K, Meier CH, Norholm A, Pedersen D, et al. Topical vitamin A acid (AiroI) and systemic oxytetracycline in the treatment of acne vulgaris: a controlled clinical trial. *Dermatologica* 1974;149:121-8.
98. Hurwitz S. The combined effect of vitamin A acid and benzoyl peroxide in the treatment of acne. *Cutis* 1976;17: 585-90.
99. Handojo I. The combined use of topical benzoyl peroxide and tretinoin in the treatment of acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1979;18:489-96.
100. Mills OH Jr, Kligman AM. Treatment of acne vulgaris with topically applied erythromycin and tretinoin. *Acta Derm Venereol* 1978;58:555-7.
101. Kligman AM, Mills OH, McGinley KJ, Leyden JJ. Acne therapy with tretinoin in combination with antibiotics. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1975;74:111-5.
102. Rietschel RL, Duncan SH. Clindamycin phosphate used in combination with tretinoin in the treatment of acne. *Int J Dermatol* 1983;22:41-3.
103. Swinyer LJ, Swinyer TA, Britt MR. Topical agents alone in acne: a blind assessment study. *JAMA* 1980;243:1640-3.
104. Shalita AR, Rafal ES, Anderson DN, Yavel R, Landow S, Lee WL. Compared efficacy and safety of tretinoin 0.1% microsphere gel alone and in combination with benzoyl peroxide 6% cleanser for the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2003;72: 167-72.
105. Wolf JE Jr, Kaplan D, Kraus SJ, Loven KH, Rist T, Swinyer LJ, et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(Suppl):S211-7.
106. Tanghetti E, Dhawan S, Torok H, Kircik L. Tazarotene 0.1% cream plus clindamycin 1% gel versus tretinoin 0.025% gel plus clindamycin 1% in the treatment of facial acne vulgaris. In: Tazarotene 0.1% cream plus clindamycin 1% gel versus tretinoin 0.025% gel plus clindamycin 1% in the treatment of facial acne vulgaris, *Dermatol Online J* 2007;13:1.
107. Tanghetti E. Comparison of the tolerability and efficacy of tazarotene 0.1% cream used in a combination regimen with clindamycin 1% gel versus tretinoin 0.025% gel used in a combination regimen with clindamycin 1% gel for the treatment of acne vulgaris [abstract]. *J Am Acad Dermatol*, 2007;56:AB14.
108. Brand B, Gilbert R, Baker MD, Poncet M, Greenspan A, Georgeian K, et al. Cumulative irritancy comparison of adapalene gel 0.1% versus other retinoid products when applied in combination with topical antimicrobial agents. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(Suppl):S227-32.
109. Dosik JS, Gilbert RD, Arsonnaud S. Cumulative irritancy comparison of topical retinoid and antimicrobial combination therapies. *Skinmed* 2006;5:219-23.
110. Cunliffe WJ, Meynadier J, Alirezai M, George SA, Coutts I, Roseeuw DI, et al. Is combined oral and topical therapy better than oral therapy alone in patients with moderate to moderately severe acne vulgaris? A comparison of the efficacy and safety of lymecycline plus adapalene gel 0.1%, versus lymecycline plus gel vehicle. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(Suppl):S218-26.
111. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Arsonnaud S, Kang S, et al. Combination therapy with adapalene gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris: a multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study. *Skinmed* 2005;4:138-46.
112. Campbell JL Jr, Weiss JS. The results of the MORE trial: overview. *Cutis* 2006;78:5-11.

113. Campo MS, Zulaga A, Escobar P. A comparative study on the effectiveness of lymecycline and adapalene versus minocycline and adapalene in the treatment of acne vulgaris. Proceedings of the 20th World Congress of Dermatology. Paris, France, July 1-5, 2002. P0005.
114. Shalita A. Topical tazarotene: the BEST (balancing efficacy, speed, and tolerability) in acne trial. *Cutis* 2004;74:4-8.
115. Rodriguez D, Davis MW. The BEST study: results according to prior treatment. *Cutis* 2003;71:27-34.
116. Weiss J, Shavin J, Davis MW. Overall results of the BEST study following treatment of patients with mild to moderate acne. *Cutis* 2003;71:10-7.
117. Shavin J, Weiss J. Implications of the BEST study. *Cutis* 2003; 71:35-6.
118. Weiss J, Shavin J, Davis MW. Improving patient satisfaction and acne severity in patients with mild to moderate acne: the BEST study. *Cutis* 2003;71:3-4.
119. Thiboutot DM, Weiss J, Bucko A, Eichenfield L, Jones T, Clark S, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:791-9.
120. Pariser DM, Westmoreland P, Morris A, Gold MH, Liu Y, Graeber M. Long-term safety and efficacy of a unique fixed-dose combination gel of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2007;6:899-905.
121. Zouboulis CC, Derumeaux L, Decroix J, Maciejewska-Udziela B, Cambazard F, Stuhler A. A multicenter, single-blind, randomized comparison of a fixed clindamycin phosphate/-tretinoin gel formulation (Velac) applied once daily and a clindamycin lotion formulation (Dalacin T) applied twice daily in the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 143:498-505.
122. Richter JR, Forstrom LR, Kiistala UO, Jung EG. Efficacy of the fixed 1.2% clindamycin phosphate, 0.025% tretinoin gel formulation (Velac) and a proprietary 0.025% tretinoin gel formulation (Aberela) in the topical control of facial acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;11:227-33.
123. Queille-Roussel C, Poncet M, Mesaros S, Clucas A, Baker M, Soloff AM. Comparison of the cumulative irritation potential of adapalene gel and cream with that of erythromycin/tretinoin solution and gel and erythromycin/isotretinoin gel. *Clin Ther* 2001;23:205-12.
124. Gupta AK, Lynde CW, Kunyetz RA, Amin S, Choi K, Goldstein E. A randomized, double-blind, multicenter, parallel group study to compare relative efficacies of the topical gels 3% erythromycin/5% benzoyl peroxide and 0.025% tretinoin/erythromycin 4% in the treatment of moderate acne vulgaris of the face. *J Cutan Med Surg* 2003;7:31-7.
125. Leyden JJ, Krochmal L, Yaroshinsky A. Two randomized, double-blind, controlled trials of 2219 subjects to compare the combination clindamycin/tretinoin hydrogel with each agent alone and vehicle for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:73-81.
126. Amblard P, Bazex A, Beylot C, Civatte J, Garrel J, Grupper C, et al. The association tretinoin-erythromycin base: a new topical treatment for acne; results of a multicentric trial on 347 cases (authors transl) [French]. *Sem Hop* 1980;56:911-5.
127. Draelos ZD, Tanghetti EA. Optimizing the use of tazarotene for the treatment of facial acne vulgaris through combination therapy. *Cutis* 2002;69:20-9.
128. Tanghetti E, Abramovits W, Solomon B, Loven K, Shalita A. Tazarotene versus tazarotene plus clindamycin/benzoyl peroxide in the treatment of acne vulgaris: a multicenter, double-blind, randomized parallel-group trial. *J Drugs Dermatol* 2006; 5:256-61.
129. Bowman S, Gold M, Nasir A, Vamvakias G. Comparison of clindamycin/benzoyl peroxide, tretinoin plus clindamycin, and the combination of clindamycin/benzoyl peroxide and tretinoin plus clindamycin in the treatment of acne vulgaris: a randomized, blinded study. *J Drugs Dermatol* 2005;4:611-8.
130. Del Rosso JQ. Study results of benzoyl peroxide 5%/clindamycin 1% topical gel, adapalene 0.1% gel, and use in combination for acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2007;6: 616-22.
131. Kircik L. Community-based trial results of combination clindamycin 1% benzoyl peroxide 5% topical gel plus tretinoin microsphere gel 0.04% or 0.1% or adapalene gel 0.1% in the treatment of moderate to severe acne. *Cutis* 2007;80:10-4.

132. Tenaud I, Khammari A, Dre'no B. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions. *Exp Dermatol* 2007;16:500-6.
133. Stein-Gold L, Tan J, Werschler W. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed dose combination gel for the treatment of acne: a North American, multicenter, randomized, doubleblind, controlled, phase III trial in 1,668 patients. *Arch Dermatol*. In press.
134. Yaroshinsky A, Leyden J. The safety and efficacy of clindamycin (1%), as clindamycin phosphate and tretinoin (0.025%) for the treatment of acne vulgaris: a combined analysis of results from six controlled safety and efficacy trials conducted in Europe [abstract]. *J Am Acad Dermatol* 2004;50: P23.
135. Korting HC, Braun-Falco O. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with tretinoin and erythromycin in general practice. *Drugs Exp Clin Res* 1989;15: 447-51.
136. Kreusch J, Bextermoller R. Efficacy and tolerability of a topical erythromycin/tretinoin combination preparation in acne treatment: post-marketing surveillance study involving over 6500 patients. *Curr Med Res Opin* 2000;16:1-7.
137. Ross EV. Acne, lasers, and light. *Adv Dermatol* 2005;21:1-32.
138. Cunliffe WJ, Goulden V. Phototherapy and acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000;142:855-6.
139. Young S, Bolton P, Dyson M, Harvey W, Diamantopoulos C. Macrophage responsiveness to light therapy. *Lasers Surg Med* 1989;9:497-505.
140. Taub AF. Procedural treatments for acne vulgaris. *Dermatol Surg* 2007;33:1005-26.
141. Shnitkind E, Yaping E, Geen S, Shalita AR, Lee WL. Antiinflammatory properties of narrow-band blue light. *J Drugs Dermatol* 2006;5:605-10.
142. Mariwalla K, Rohrer TE. Use of lasers and light-based therapies for treatment of acne vulgaris. *Lasers Surg Med* 2005;37: 333-42.
143. Elman M, Lebzelter J. Light therapy in the treatment of acne vulgaris. *Dermatol Surg* 2004;30:139-46.
144. Peng Q, Moan J, Warloe T, Nesland JM, Rimington C. Distribution and photosensitizing efficiency of porphyrins induced by application of exogenous 5-aminolevulinic acid in mice bearing mammary carcinoma. *Int J Cancer* 1992;52:433-43.
145. Ashkenazi H, Malik Z, Harth Y, Nitzan Y. Eradication of *Propionibacterium acnes* by its endogenous porphyrins after illumination with high intensity blue light. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;35:17-24.
146. Horfelt C, Stenquist B, Larko O, Faergemann J, Wennberg AM. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a pilot study of the dose-response and mechanism of action. *Acta Derm Venereol* 2007;87:325-9.
147. Yung A, Stables GI, Fernandez C, Williams J, Bojar RA, Goulden V. Microbiological effect of photodynamic therapy (PDT) in healthy volunteers: a comparative study using methyl aminolevulinate and hexyl aminolevulinate cream. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:716-21.
148. Guffey JS, Wilborn J. In vitro bactericidal effects of 405-nm and 470-nm blue light. *Photomed Laser Surg* 2006;24: 684-8.
149. Seaton ED, Mouser PE, Charakida A, Alam S, Seidon PM, Chu AC. Investigation of the mechanism of action of nonablative pulsed-dye laser therapy in photorejuvenation and inflammatory acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2006;155:748-55.
150. Bhardwaj SS, Rohrer TE, Arndt K. Lasers and light therapy for acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24:107-12.
151. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, Aghassi D, Suthamjariya K, Anderson RR. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2000;115: 183-92.
152. Galderma LLP. Data on file.
153. Lloyd JR, Mirkov M. Selective photothermolysis of the sebaceous glands for acne treatment. *Lasers Surg Med* 2002;31: 115-20.
154. Leyden JJ, McGinley KJ. Effect of 13-cis-retinoic acid on sebum production and *Propionibacterium acnes* in severe nodulocystic acne. *Arch Dermatol Res* 1982;272:331-7.

155. Paithankar DY, Ross EV, Saleh BA, Blair MA, Graham BS. Acne treatment with a 1,450 nm wavelength laser and cryogen spray cooling. *Lasers Surg Med* 2002;31:106-14.
156. Shalita AR, Harthy Y, Elman M. Acne phototherapy using UV free high intensity narrow band blue light: center clinical study. *Proc SPIE* 2001;4244:61-73. Available at: http://spie.org/x648.html?product_id=427830. Accessed February 23, 2009.
157. Elman M, Slatkine M, Harth Y. The effective treatment of acne vulgaris by a high-intensity, narrow band 405-420 nm light source. *J Cosmet Laser Ther* 2003;5:111-7.
158. Elman M, Lask G. The role of pulsed light and heat energy (LHE) in acne clearance. *J Cosmet Laser Ther* 2004;6:91-5.
159. Kawada A, Aragane Y, Kameyama H, Sangen Y, Tezuka T. Acne phototherapy with a high-intensity, enhanced, narrowband, blue light source: an open study and in vitro investigation. *J Dermatol Sci* 2002;30:129-35.
160. Tremblay JF, Sire DJ, Lowe NJ, Moy RL. Light-emitting diode 415 nm in the treatment of inflammatory acne: an openlabel, multicentric, pilot investigation. *J Cosmet Laser Ther* 2006;8:31-3.
161. Morton CA, Scholefield RD, Whitehurst C, Birch J. An open study to determine the efficacy of blue light in the treatment of mild to moderate acne. *J Dermatolog Treat* 2005;16: 219-23.
162. Omi T, Bjerring P, Sato S, Kawana S, Hankins RW, Honda M. 420 nm Intense continuous light therapy for acne. *J Cosmet Laser Ther* 2004;6:156-62.
163. Tzung TY, Wu KH, Huang ML. Blue light phototherapy in the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:266-9.
164. Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000;142:973-8.
165. Gold MH, Rao J, Goldman MP, Bridges TM, Bradshaw VL, Boring MM, et al. A multicenter clinical evaluation of the treatment of mild to moderate inflammatory acne vulgaris of the face with visible blue light in comparison to topical 1% clindamycin antibiotic solution. *J Drugs Dermatol* 2005;4:64-70.
166. Alexiades-Armenakas M. Laser-mediated photodynamic therapy. *Clin Dermatol* 2006;24:16-25.
167. Friedman PM, Jih MH, Kimyai-Asadi A, Goldberg LH. Treatment of inflammatory facial acne vulgaris with the 1450-nm diode laser: a pilot study. *Dermatol Surg* 2004;30:147-51.
168. Seaton ED, Charakida A, Mouser PE, Grace I, Clement RM, Chu AC. Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:1347-52.
169. Webster GF. Laser treatment of acne. *Lancet* 2003;362:1342.
170. Orringer JS, Kang S, Hamilton T, Schumacher W, Cho S, Hammerberg C, et al. Treatment of acne vulgaris with a pulsed dye laser: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:2834-9.
171. Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-aminolevulinic acid versus methyl aminolevulinate. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:647-51.
172. Nestor MS, Gold MH, Kauvar AN, Taub AF, Geronemus RG, Ritvo EC, et al. The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference. *J Drugs Dermatol* 2006;5:140-54.
173. Fritsch C, Homey B, Stahl W, Lehmann P, Ruzicka T, Sies H. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratosis upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester. *Photochem Photobiol* 1998;68:218-21.
174. Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A. Photodynamic therapy of acne vulgaris with topical delta-aminolevulinic acid and incoherent light in Japanese patients. *Br J Dermatol* 2001;144: 575-9.
175. Gold MH, Bradshaw VL, Boring MM, Bridges TM, Biron JA. Treatment of sebaceous gland hyperplasia by photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and a blue light source or intense pulsed light source. *J Drugs Dermatol* 2004;3(Suppl): S6-9.
176. Goldman MP, Boyce SM. A single-center study of aminolevulinic acid and 417 NM photodynamic therapy in the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2003;2:393-6.

177. Gold MH, Biron JA, Boring M, Bridges TM, Bradshaw VL. Treatment of moderate to severe inflammatory acne vulgaris: photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and a novel advanced fluorescence technology pulsed light source. *J Drugs Dermatol* 2007;6:319-22.
178. Taub AF. Photodynamic therapy for the treatment of acne: a pilot study. *J Drugs Dermatol* 2004;3(Suppl):S10-4.
179. Horfelt C, Funk J, Frohm-Nilsson M, Wiegleb Edstrom D, Wennberg AM. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy for treatment of facial acne vulgaris: results of a randomized, controlled study. *Br J Dermatol* 2006;155:608-13.
180. Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using methyl aminolevulinate: a blinded, randomized, controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154:969-76.
181. Yeung CK, Shek SY, Bjerring P, Yu CS, Kono T, Chan HH. A comparative study of intense pulsed light alone and its combination with photodynamic therapy for the treatment of facial acne in Asian skin. *Lasers Surg Med* 2007;39:1-6.
182. Taub AF. A comparison of intense pulsed light, combination radiofrequency and intense pulsed light, and blue light in photodynamic therapy for acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2007;6:1010-6.
183. Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wiegell SR, Wulf HC. Longpulsed dye laser versus long-pulsed dye laser-assisted photodynamic therapy for acne vulgaris: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:387-94.
184. Sigurdsson V, Knulst AC, van Weelden H. Phototherapy of acne vulgaris with visible light. *Dermatology* 1997;194:256-60.
185. Nataloni R. Laser treatment comparable to oral antibiotics: 532 nm laser addresses multiple acne pathogens. In: *Dermatology Times*. Danvers (MA): Advanstar Communications; 2003.
186. Wilson F. Light-based therapies battle acne without side effects: response is quicker than with oral antibiotics; improvement is equivalent. In: *Dermatology Times*. Danvers (MA): Advanstar Communications. 2004.
187. Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wulf HC. Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:267-78.
188. Stone AC. Facing up to acne. *Pediatr Nurs* 1982;8:229-34.
189. Thielitz A, Helmdach M, Ropke EM, Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents. *Br J Dermatol* 2001;145:19-27.
190. Alirezai M, George SA, Coutts I, Roseeuw DI, Hachem JP, Kerrouche N, et al. Daily treatment with adapalene gel 0.1% maintains initial improvement of acne vulgaris previously treated with oral lymecycline. *Eur J Dermatol* 2007;17:45-51.
191. Gould DJ, Cunliffe WJ. The long-term treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1978;3:249-52.
192. Weiss JS, Thiboutot DM, Hwa J, Liu Y, Graeber M. Long-term safety and efficacy study of adapalene 0.3% gel. *J Drugs Dermatol* 2008;7(Suppl):S24-8.
193. Bettoli V, Mantovani L, Borghi A. Adapalene 0.1% cream after oral isotretinoin: evaluation of the acne recurrence incidence. Rhodes: Medimond Monduzzi Editore International Proceedings, Division - 15th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2006. Available at: <http://www.medimond.com/proceedings/moreinfo/20061004.htm>. Accessed February 23, 2009.
194. Bettoli V, Lombardi AR, Pazzaglia M, Virgili A. Isotretinoina ed acne grave: esperienza personale in tema di recidive dopo un lungo periodo di follow-up. *G Ital Dermatol Venereol* 1998;133:333-6.
195. Cavicchini S, Caputo R. L'isotretinoina sistemica nella terapia delle diverse forme di acne: esperienza personale su indicazioni, schemi terapeutici e monitoraggio clinic e di laboratorio. *G Ital Dermatol Venereol* 1996;131(Suppl):1-15.
196. Lehucher-Ceyrac D, Weber-Buisset MJ. Isotretinoin and acne in practice: a prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology* 1993;186:123-8.
197. Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, Cunliffe WJ. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol* 1993;129:297-301.

198. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgarise 10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993;129:292-6.
199. Harms M, Masouye I, Radeff B. The relapses of cystic acne after isotretinoin treatment are age-related: a long-term follow-up study. *Dermatologica* 1986;172:148-53.
200. Tanzi EL, Alster TS. Laser treatment of scars. *Skin Therapy Lett* 2004;9:4-7.
201. Goodman GJ. Management of post-acne scarring: what are the options for treatment? *Am J Clin Dermatol* 2000;1: 3-17.
202. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol* 1994;19: 303-8.
203. Alster T, Zaulyanov L. Laser scar revision: a review. *Dermatol Surg* 2007;33:131-40.
204. Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg* 2005;31:674-86.
205. Nouri K, Alster TS, Ballard CJ. Laser revision of scars. In: Laser revision of scars. Available at: <http://www.emedicine.com/derm/topic519.htm>. Accessed February 23, 2009.
206. Holland DB, Jeremy AH, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol* 2004;150:72-81.
207. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:109-17.
208. Dre'no B, Khammari A, Orain N, Noray C, Merial-Kieny C, Mery S, et al. ECCA grading scale: an original validated acne scar grading scale for clinical practice in dermatology. *Dermatology* 2007;214:46-51.
209. Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring: a quantitative global scarring grading system. *J Cosmet Dermatol* 2006;5: 48-52.
210. Bhalla M, Thami GP. Microdermabrasion: reappraisal and brief review of literature. *Dermatol Surg* 2006;32:809-14.
211. Jacyk WK, Mpofu P. Adapalene gel 0.1% for topical treatment of acne vulgaris in African patients. *Cutis* 2001;68:48-54.
212. Lee JB, Chung WG, Kwahck H, Lee KH. Focal treatment of acne scars with trichloroacetic acid: chemical reconstruction of skin scars method. *Dermatol Surg* 2002;28:1017-21.
213. Tanzi EL, Alster TS. Comparison of a 1450-nm diode laser and a 1320-nm Nd:YAG laser in the treatment of atrophic facial scars: a prospective clinical and histologic study. *Dermatol Surg* 2004;30:152-7.
214. Sadick NS, Schecter AK. A preliminary study of utilization of the 1320-nm Nd:YAG laser for the treatment of acne scarring. *Dermatol Surg* 2004;30:995-1000.
215. Bellew SG, Lee C, Weiss MA, Weiss RA. Improvement of atrophic acne scars with a 1,320 nm Nd:YAG laser: retrospective study. *Dermatol Surg* 2005;31:1218-22.
216. Chan HH, Lam LK, Wong DS, Kono T, Trendell-Smith N. Use of 1,320 nm Nd:YAG laser for wrinkle reduction and the treatment of atrophic acne scarring in Asians. *Lasers Surg Med* 2004;34:98-103.
217. Carniol PJ, Vynatheya J, Carniol E. Evaluation of acne scar treatment with a 1450-nm midinfrared laser and 30% trichloroacetic acid peels. *Arch Facial Plast Surg* 2005;7:251-5.
218. Alster TS, McMeekin TO. Improvement of facial acne scars by the 585 nm flashlamp-pumped pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:79-81.
219. Alster TS. Improvement of erythematous and hypertrophic scars by the 585-nm flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Ann Plast Surg* 1994;32:186-90.
220. Dierickx C, Goldman MP, Fitzpatrick RE. Laser treatment of erythematous/hypertrophic and pigmented scars in 26 patients. *Plast Reconstr Surg* 1995;95:84-92.
221. Alster TS, Tanzi EL, Lazarus M. The use of fractional laser photothermolysis for the treatment of atrophic scars. *Dermatol Surg* 2007;33:295-9.
222. Glaich AS, Rahman Z, Goldberg LH, Friedman PM. Fractional resurfacing for the treatment of hypopigmented scars: a pilot study. *Dermatol Surg* 2007;33:289-94.

223. Batra RS. Surgical techniques for scar revision. *Skin Therapy Lett* 2005;10:4-7.
224. Alam M, Omura N, Kaminer MS. Subcision for acne scarring: technique and outcomes in 40 patients. *Dermatol Surg* 2005; 31:310-7.
225. Elson ML. The role of retinoids in wound healing. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(Suppl):S79-81.
226. Mandy SH. Tretinoin in the preoperative and postoperative management of dermabrasion. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:878-9.
227. Hevia O, Nemeth AJ, Taylor JR. Tretinoin accelerates healing after trichloroacetic acid chemical peel. *Arch Dermatol* 1991; 127:678-82.
228. Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg* 2006;8:362-8.
229. Asilian A, Darougheh A, Shariati F. New combination of triamcinolone, 5-fluorouracil, and pulsed-dye laser for treatment of keloid and hypertrophic scars. *Dermatol Surg* 2006; 32:907-15.
230. Pawin H, Chivot M, Beylot C, Faure M, Poli F, Revuz J, et al. Living with acne: a study of adolescents' personal experiences. *Dermatology* 2007;215:308-14.
231. Lasek RJ, Chren MM. Acne vulgaris and the quality of life of adult dermatology patients. *Arch Dermatol* 1998;134:454-8.
232. Krowchuk DP, Stancin T, Keskinen R, Walker R, Bass J, Anglin TM. The psychosocial effects of acne on adolescents. *Pediatr Dermatol* 1991;8:332-8.
233. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol* 1999;140:672-6.
234. Yazici K, Baz K, Yazici AE, Kokturk A, Tot S, Demirseren D, et al. Disease-specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:435-9.
235. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002;288:2868-79.
236. Lee IA, Maibach HI. Pharmionics in dermatology: a review of topical medication adherence. *Am J Clin Dermatol* 2006;7: 231-6.
237. Weiden PJ, Rao N. Teaching medication compliance to psychiatric residents: placing an orphan topic into a training curriculum. *Acad Psychiatry* 2005;29:203-10.
238. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
239. Renzi C, Picardi A, Abeni D, Agostini E, Baliva G, Pasquini P, et al. Association of dissatisfaction with care and psychiatric morbidity with poor treatment compliance. *Arch Dermatol* 2002;138:337-42.
240. Baldwin HE. Tricks for improving compliance with acne therapy. *Dermatol Ther* 2006;19:224-36.
241. Flanders PA, McNamara JR. Enhancing acne medication compliance: a comparison of strategies. *Behav Res Ther* 1985;23:225-7.
242. Zaghoul SS, Cunliffe WJ, Goodfield MJ. Objective assessment of compliance with treatments in acne. *Br J Dermatol* 2005; 152:1015-21.
243. McEvoy B, Nydegger R, Williams G. Factors related to patient compliance in the treatment of acne vulgaris. *Int J Dermatol* 2003;42:274-80.
244. Rasmussen JE, Smith SB. Patient concepts and misconceptions about acne. *Arch Dermatol* 1983;119:570-2.
245. Tan JK, Vasey K, Fung KY. Beliefs and perceptions of patients with acne. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:439-45.
246. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989;261:3273-7.
247. Kellett N, West F, Finlay AY. Conjoint analysis: a novel, rigorous tool for determining patient preferences for topical antibiotic treatment for acne; randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154:524-32.

248. Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, Dre'no B. Creation of a tool to assess adherence to treatments for acne. *Dermatology* 2009;218:26-32.
249. Balkrishnan R, Kulkarni AS, Cayce K, Feldman SR. Predictors of healthcare outcomes and costs related to medication use in patients with acne in the United States. *Cutis* 2006; 77:251-5.
250. Stephenson BJ, Rowe BH, Haynes RB, Macharia WM, Leon G. The rational clinical examination. Is this patient taking the treatment as prescribed? *JAMA* 1993;269:2779-81.
251. Lucero M, Bendeck S, Ramos-Ceballos F, Foster J, Chen SC. Language disparities between patients and dermatologists in describing acne lesions. *Dermatol* 2007;56:268-73.
252. Del Rosso JQ. A qualitative and quantitative assessment of the application and use of topical acne medication by patients. *Cutis* 2005;76:109-13.
253. Koo J. How do you foster medication adherence for better acne vulgaris management? *Skinmed* 2003;2:229-33.

